

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038867**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.10.29**

**(21)** Номер заявки  
**201591809**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2014.03.14**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

---

**(54) СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ СОСТАВ ВИТАМИНА D С МОДИФИЦИРОВАННЫМ  
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

---

**(31)** 61/801,896

**(32)** 2013.03.15

**(33)** US

**(43)** 2016.02.29

**(86)** PCT/US2014/028132

**(87)** WO 2014/143941 2014.09.18

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ОПКО АЙЭЛЭНД ГЛОБАЛ  
ХОЛДИНГЗ, ЛТД. (КУ)**

**(56)** WO-A2-2004098617

WO-A1-9600074

WO-A2-2012145491

RAPURI P.B. ET AL.: "Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter", CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, vol. 74, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 150-156, XP002454820, ISSN: 0171-967X, DOI: 10.1007/S00223-003-0083-8 the whole document

**(72)** Изобретатель:  
**Уайт Джей А. (СА), Мельник Джоел З.  
(US), Агудоаву Сэмми А., Табаш  
Самир П. (СА)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к составу со стабильным профилем высвобождения для контролируемого высвобождения соединения витамина D для перорального применения, содержащему один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, причем указанный состав содержит восковую основу, которая связывает с возможностью высвобождения и контролируемо высвобождает соединение витамина D, при этом основа содержит эфир целлюлозы в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 5 мас.% состава в пересчете на общую массу состава, за исключением любых дополнительных покрытий или оболочек, а также описывается применение этого состава и способ лечения или профилактики вторичного гиперпаратиреоза или хронической болезни почек (ХБП) у субъекта, имеющего дефицит витамина D.

**B1**

**038867**

**038867**

**B1**

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) согласно предварительной заявке США № 61/801896, поданной 15 марта 2013 г., описание которой включено в данный документ посредством ссылки.

### Уровень техники

Область техники.

Настоящее описание относится, в целом, к фармацевтическим композициям с контролируемым высвобождением. Более конкретно настоящее изобретение относится к составам с контролируемым высвобождением для доставки соединения витамина D, такого как соединение 25-гидроксивитамина D, для обеспечения его всасывания в кишечнике, которые пригодны для длительного хранения.

### Краткое описание уровня техники

Метаболиты витамина D, известные как 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> (совместно называемые "25-гидроксивитамин D"), представляют собой жирорастворимые стероидные прогормоны, которые участвуют в поддержании нормальных уровней кальция и фосфора в кровотоке. Прогормон 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub> вырабатывается из витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферола), а 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> вырабатывается из витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) в основном под действием одного или более ферментов, находящихся в печени. Два указанные прогормона также могут вырабатываться вне печени из витамина D<sub>2</sub> и витамина D<sub>3</sub> (совместно называемых "Витамин D") в определенных клетках, таких как энтероциты, которые содержат ферменты, идентичные или сходные тем, которые найдены в печени.

Прогормоны 25-гидроксивитамина D далее метаболизируются в почках с образованием высокоактивных гормонов витамина D. Прогормон 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub> метаболизируется с образованием 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамина D<sub>2</sub>; аналогично, 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> метаболизируется с образованием 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (кальцитриола). Выработка этих активных гормонов из прогормонов 25-гидроксивитамина D также встречается вне почек в клетках, которые содержат нужный(ые) фермент(ы).

Составы с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> можно вводить для лечения недостатка и дефицита 25-гидроксивитамина D без супрафизиологических колебаний внутрипросветного, внутриклеточного уровней и уровня в крови 25-гидроксивитамина D и связанных с этим последствий; без существенного увеличения катаболизма вводимого 25-гидроксивитамина D и без серьезных побочных эффектов, связанных с восполняющим введением витамина D, а именно токсичности витамина D. Составы с контролируемым высвобождением эффективно снижают РТН уровни без нежелательного увеличения уровня кальция и фосфора в сыворотке крови и поэтому полезны для лечения вторичного гиперпаратиреоза, например, у пациентов с ХБП (см., например, международные заявки на патент №№ РСТ/US 2007/061521 и РСТ/US 2008/061579 и заявки на патент США № 12/109983, включенные в данный документ посредством ссылки).

Композиции с контролируемым высвобождением обеспечивают существенное увеличение всасывания 25-гидроксивитамина D посредством транспорта через DBP (витамин D связывающие белки) и уменьшение всасывания посредством транспорта в хиломикронах. Эти композиции также обеспечивают поддержание, по существу, постоянных уровней 25-гидроксивитамина D в крови в течение 24 ч после приема дозы препарата. При обеспечении постепенного, замедленного и прямого высвобождения 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>/25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> и всасывания предпочтительно через циркулирующие DBP (а не через хиломикроны) пики концентраций 25-гидроксивитамина D в крови, а также внутрипросветные и внутриклеточные уровни, то есть супрафизиологические уровни и связанный с этим нежелательный катаболизм, могут быть минимизированы или устранены. Кроме того, при обеспечении постепенного и замедленного высвобождения уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови можно повысить и поддерживать более предсказуемо, чем при введении составов с немедленным высвобождением, что позволяет подобрать подходящую дозу и снизить или исключить необходимость в частом мониторинге пациентов.

Чтобы предоставить пациентам преимущества составов с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D, нужно разработать стабилизированные фармацевтические композиции, которые сохраняют необходимые показатели растворения состава в течение длительного периода времени, например после перевозки и хранения.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение включает состав с контролируемым высвобождением витамина D, содержащий соединение витамина D и соединение целлюлозы.

Настоящее изобретение также включает стабилизированный для хранения состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь. Согласно одному аспекту стабилизированный состав содержит один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> и стабилизирующий агент или стабилизирующее вещество, например соединение целлюлозы. Стабилизированные составы согласно настоящему изобретению с указанным(и) стабилизирующим(и) агентом(ами) могут иметь улучшенную или относительно улучшенную "стабильность при хранении" или стабильность после старения, а также одну или

более дополнительных характеристик, в том числе улучшенные физические, химические или биологические свойства по сравнению с известными составами, которые не содержат таких агентов. Заявленные составы, следовательно, подходят для применения в качестве лекарственных средств, которые обладают длительным сроком хранения, а также улучшенной биодоступностью по сравнению с подвергнутыми старению нестабильными составами.

Согласно одному варианту реализации стабилизированный состав включает один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, липофильную основу (например, восковую основу) и стабилизирующий агент (например, соединение целлюлозы). Согласно одному аспекту стабилизированный состав включает один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, восковую основу и целлюлозный стабилизирующий агент. Согласно другому аспекту указанный состав включает один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, восковую основу и эффективное количество соединения целлюлозы для поддержания преимущественной степени стабилизации, описанной в данном документе.

Согласно одному из типов вариантов реализации стабилизированный состав содержит смесь несущей активный агент восковой основы, содержащей один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, и целлюлозный стабилизирующий агент, причем указанный состав обеспечивает высвобождение количества 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60%, которое во все моменты времени растворения в процессе проведения теста на растворение отличается от количества, высвобождаемого в те же самые моменты времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого со свежим продуктом, на 30% или менее.

Согласно одному из типов вариантов реализации состав представляет собой состав, направленный на улучшение контролируемого высвобождения соединения витамина D. Согласно одному аспекту улучшение состоит в добавлении стабилизирующего агента в состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте у субъекта, который принимает указанный состав внутрь. Согласно другому аспекту улучшение состоит в эффективном количестве соединения целлюлозы, добавленного в состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, чтобы обеспечить преимущественную степень стабильности, описанную в данном документе.

Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение включает стабильный состав для замедленного высвобождения витамина D, содержащий 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub> или 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> или их комбинации и вспомогательные вещества для замедленного высвобождения, причем указанный состав имеет профиль растворения X при T<sub>0</sub>, который сохраняется в соответствии с формулой  $X = T_0 \pm 30\%$  при хранении в условиях, выбранных, например, из комнатной температуры и влажности окружающей среды, или при 25°C и 60% ОВ, или при 40°C и 75% ОВ.

Другие аспекты и преимущества будут очевидны для специалистов в данной области техники из обзора нижеследующего подробного описания с учетом приведенных чертежей. Поскольку указанные композиции и способы допускают варианты реализации в различных формах, приведенное описание включает конкретные варианты реализации, которые предназначены проиллюстрировать изобретение, а не ограничить его конкретными вариантами, приведенными в описании изобретения.

Предполагается, что для композиций и способов, описанных в данном документе, факультативные признаки, включая, но не ограничиваясь указанными, компоненты, диапазоны их содержания, заместители, условия и стадии, выбирают из описания различных аспектов, вариантов реализации и приведенных в данном документе примеров.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 приведен профиль растворения составов согласно настоящему изобретению после хранения в течение от 0 до 24 месяцев при 25°C и относительной влажности 60%. Время растворения в часах отложено по оси x, а среднее значение в процентах растворенного 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> показано на оси y. На фиг. 1А, 1В и 1С представлены профили растворения составов, содержащих 30, 60 и 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> соответственно.

На фиг. 2 приведен профиль растворения составов согласно настоящему изобретению после хранения в течение от 0 до 6 месяцев при 40°C и относительной влажности 75%. Время растворения в часах отложено по оси x, а среднее значение в процентах растворенного 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> показано на оси y. На фиг. 2А, 2В и 2С представлены профили растворения составов, содержащих 30, 60 и 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> соответственно.

На фиг. 3 приведен профиль растворения составов после хранения в течение от 0 до 12 месяцев при 25°C и относительной влажности 60%. Время растворения в часах отложено по оси x, а среднее значение в % высвобождаемого номинального количества 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> показано на оси y. На фиг. 3А представлен профиль растворения состава сравнения, который не содержит соединения целлюлозы. На фиг. 3В представлен профиль растворения стабилизированного состава согласно настоящему изобретению.

На фиг. 4 приведены полученные средние значения концентраций кальцифедиола с поправкой на

исходные данные в терапевтической группе (PK распределение) пациентов, описанной в примере 4, принимавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 5 приведены обобщенные результаты PK параметров с поправкой на исходные данные для концентраций кальцифедиола в терапевтической группе (PK распределение) пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 6 приведены полученные средние значения уровней 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке с поправкой на исходные данные в процессе 6-недельного лечения (PK распределение) для пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 7 приведено обобщение полученных PK параметров для повторной дозы с поправкой на исходные данные для 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке в терапевтической группе (PK распределение) пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 8 приведены полученные средние значения процента исходных уровней iPTH в плазме в процессе 6-недельного лечения (PK распределение) для пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 9 приведено обобщение полученных PK параметров для повторной дозы с поправкой на исходные данные для iPTH в плазме в терапевтической группе (PK распределение) пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

На фиг. 10 и 11 приведены изменения в процентах от исходных данных при ЕОТ для iPTH в плазме, относящиеся к воздействию кальцифедиола и 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходные данные ( $AUC_{0-6 \text{ недель}}$ ) в PK распределении для пациентов, описанных в примере 4, получавших состав согласно настоящему изобретению.

### Подробное описание

В контексте настоящего описания термины "контролируемое высвобождение" и "модифицированное высвобождение" используются взаимозаменяемо и относятся к такому высвобождению вводимого соединения витамина D, которое отличается от немедленного высвобождения. В контексте настоящего описания термины "замедленное высвобождение" и "продленное высвобождение" используются взаимозаменяемо и относятся к высвобождению вводимого соединения витамина D в течение более длительного периода времени по сравнению с составом немедленного высвобождения, что отражается на концентрациях соединения витамина D в сыворотке, которые остаются повышенными с поправкой на исходные данные в течение более длительного периода времени, чем в случае аналогичных составов немедленного высвобождения. Вышеуказанные термины необязательно включают характеристику отложенного высвобождения. Например, состав с отложенным высвобождением по типу контролируемого высвобождения будет характеризоваться  $C_{\max}$  в некоторый момент времени большей, чем  $C_{\max}$  для состава с немедленным высвобождением. В качестве другого примера высвобождение соединения 25-гидроксивитамина D предпочтительно происходит с такой скоростью, что общие уровни 25-гидроксивитамина D в крови или сыворотке сохраняются или повышаются по сравнению с уровнями до приема дозы препарата в течение более длительного периода времени, например от 4 до 24 ч или дольше.

В контексте настоящего изобретения термин "соединение целлюлозы" может включать целлюлозу ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub> или производное целлюлозы, если не указано иное. "Эфир целлюлозы" представляет собой производное целлюлозы, которое было химически модифицировано с обеспечением частичной или полной этерификации гидроксильных групп в молекуле целлюлозы. Примеры производных целлюлозы, которые можно использовать в качестве стабилизирующих агентов, включают, не ограничиваясь указанными, например, целлюлороновую кислоту (celluloronic acid), карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полианионную целлюлозу и их комбинации. Различные марки каждого соединения целлюлозы или стабилизирующего агента, соответствующие вариантам, например, по молекулярной массе, вязкости, растворимости и гидратации также включены в объем указанных терминов.

Предполагается, что любое соединение витамина D, пригодное для применения в профилактических и/или терапевтических целях, и его комбинации включены в описанные в данном документе составы. Витамин D, 25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D и другие метаболиты и аналоги витамина D также используют в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях. Конкретные примеры включают, не ограничиваясь указанными, витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>4</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>5</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>7</sub>, 1 $\alpha$ , 25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ , 25-дигидроксивитамин D<sub>2</sub>, 1 $\alpha$ , 25-дигидроксивитамин D<sub>4</sub> и аналоги витамина D (включая все гидрокси- и дигидроксиформы), в том числе 1,25-дигидрокси-19-нор-витамин D<sub>2</sub> и 1 $\alpha$ -гидроксивитамин D<sub>3</sub>. Согласно одному из типов вариантов реализации соединение витамина D включает одну или более гидроксиформ, например комбинацию 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>.

Соединение типа витамина D, предполагаемое, в частности, для применения в составе согласно настоящему изобретению, может включать 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> или их комбинацию. 25-Гидроксивитамин D<sub>3</sub> особенно интересен. В контексте настоящего изобретения термин 25-

гидроксивитамин D относится к одному или более из 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>, 25-гидроксивитамина D<sub>4</sub>, 25-гидроксивитамина D<sub>5</sub> или 25-гидроксивитамина D<sub>7</sub> и подразумевается, что при любой ссылке на него предпочтительный вариант реализации представляет собой один или более из 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>, предпочтительно 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>. Таким образом, в любом и всех составах согласно настоящему изобретению, в частности, предполагается, что активное вещество может включать один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, в частности 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>. В контексте настоящего изобретения соединение витамина D (или его комбинация) также относится к "активной" части состава (или "активным" агентам), что отличает его от основы контролируемого высвобождения, стабилизирующего агента и других вспомогательных веществ. Для фармакокинетических тестов, представленных в описании для образцов, в которых используют 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> в качестве активного ингредиента, ссылки на 25-гидроксивитамин D нужно интерпретировать как 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, и следует понимать, что все фармакокинетические (PK) результаты, с ним связанные (например,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC), относятся к 25-гидроксивитамину D<sub>3</sub>.

В контексте настоящего изобретения "стабилизированный" состав относится к составу, демонстрирующему стабильный *in vitro* профиль растворения (в соответствии с любым параметром, описанным ниже) и контролируемому высвобождению (например, замедленному высвобождению) соединения витамина D *in vivo*, в течение времени после первоначального производства, например после фактического хранения или после хранения в условиях ускоренного испытания на стабильность. Высвобождение активного ингредиента можно измерить с помощью подходящего *in vitro* способа растворения, например, одного из уже известных в области техники методов. В принципе, любое из испытаний растворимости, описанное в Американской Фармакопее, USP 29-NF 24, Растворение <711> физические испытания и определения, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, сс. 2673-2682; Европейской Фармакопее 2.9.3 Испытание на растворимость для твердых дозированных форм или Японской Фармакопее 6.10 Тест на растворимость, можно использовать для определения стабильности состава. В целях настоящего изобретения использовали способ растворения *in vitro* из Американской Фармакопеи, USP 29-NF 24, Растворение <711> физические испытания и определения, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, сс. 2673-2682, с помощью Apparatus 2 (способ с использованием лопастной мешалки), как описано в разделе "Примеры" ниже.

В контексте настоящего изобретения  $t_{max}$  (или  $T_{max}$ ) определено как момент времени, в который концентрация активного соединения в плазме достигает своего максимума в интервале введенной дозы после введения состава согласно настоящему изобретению. Если вводится одно соединение 25-гидроксивитамина D, например 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>,  $t_{max}$  определяется как момент времени, в который концентрация сывороточного 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в плазме достигает своего максимума в интервале введенной дозы после введения состава, если не указано иное.

В соответствии с руководством NKF K/DOQI в контексте данного изобретения достаточность витамина D определяется как уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке  $\geq 30$  нг/мл, недостаток витамина D определен как уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке около 16-30 нг/мл, средний дефицит витамина D определен как уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке около 5-15 нг/мл, и тяжелый дефицит витамина D определен как уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке ниже 5 нг/мл.

В областях компетенции, которые запрещают патентование способов, которые включают опыты над телом человека, значение термина "введение" композиции субъекту-человеку будет ограничено в отношении контролируемого вещества, которое субъект-человек принимает самостоятельно любым способом (например, перорально, с помощью ингаляций, местного применения, инъекций, прикреплений и т.д.). Предполагается самая широкая разумная интерпретация, которая соответствует законам и регламентирующим требованиям, определяющим патентоспособность объекта изобретения. В областях компетенции, которые не запрещают патентование способов, которые включают опыты над телом человека, значение термина "введение" композиции включает как способы, предполагающие эксперименты над телом человека, так и вышеуказанные действия.

В частности, предполагается, что любое численное значение, приведенное в данном документе, включает все значения от меньшего значения к большему значению, то есть все возможные комбинации численных значений между наименьшей величиной и наибольшей величиной, которые приведены, рассматриваются как указанные в явном виде в материалах данной заявки. Например, если диапазон концентраций или диапазон положительного эффекта указывается в виде от 1 до 50%, предполагается, что значения, такие как от 2 до 40%, от 10 до 30% или от 1 до 3% и т.д., в явном виде перечислены в данном описании. В качестве другого примера предполагается, что указанная концентрация примерно 20% включает значения от 19,5 до 20,5%. Приведены лишь примеры того, что в частности предполагается.

В данном документе предложены составы для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь. Состав будет включать соединение витамина D согласно настоящему изобретению, компонент основы, который обеспечивает связывание соединения витамина D с возможностью последующего высвобождения и контролируемое высвобождение соединения витамина D (например, липофильная основа), и стабилизатор (например, соединение целлюлозы).

Стабилизированный состав согласно настоящему изобретению после хранения состава в течение какого-то периода времени высвобождает количество 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения, которое, по существу, не отличается от процесса растворения того же состава сразу после производства и перед хранением. Например, согласно одному варианту реализации состав высвобождает количество 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение двух месяцев при 25°C и относительной влажности 60%, которое отличается в любой заданный момент времени растворения после четырех часов на 30% или менее по сравнению с количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава при указанных условиях хранения (то есть свежеизготовленного продукта).

В табл. ниже приведены примеры преимущественных степеней стабильности при хранении, предполагаемых для вариантов реализации настоящего изобретения после хранения при 25°C и 60% ОВ и альтернативно при 40°C и 75% ОВ для разных моментов времени после первоначального изготовления и в разные моменты времени в процессе испытания на растворимость. Степени стабильности при хранении выражены через максимальное отклонение от номинального потенциала активности, т.е. максимальное изменение, в %, величины LC. Также приведены альтернативные варианты реализации максимального отклонения.

Время (ч)	1 месяц	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Хранение при 25°C и 60% ОВ							
2	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
4	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
6	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
8	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%

12	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
Хранение при 40°C и 75% ОВ							
2	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
4	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
6	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
8	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%
12	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%	30%, или 25%, или 20%, или 15%, или 10%

Согласно одному из типов вариантов реализации состав будет иметь преимущественные степени стабильности, приведенные в таблице выше, сразу в нескольких моментах времени в процессе проведения испытания на растворимость, например по меньшей мере одновременно в моменты времени через 2 и 4 ч, необязательно также в момент времени через 6 ч, дополнительно необязательно также в момент

времени через 8 ч и дополнительно необязательно также в момент времени через 12 ч таким образом, что профиль растворения после хранения соответствует профилю растворения свежего продукта. Альтернативно, состав будет иметь преимущественные степени стабильности, приведенные в таблице выше, по меньшей мере в моменты времени через 2, 6 и 12 ч. Альтернативно, состав будет иметь преимущественные степени стабильности, приведенные в таблице выше, по меньшей мере в моменты времени через 4, 8 и 12 ч. Альтернативно, состав будет иметь преимущественные степени стабильности, приведенные в таблице выше, по меньшей мере в моменты времени через 2, 4 и 6 ч. Альтернативно, состав будет иметь преимущественные степени стабильности, приведенные в таблице выше, по меньшей мере в моменты времени через 4, 6, 8 и 12 ч или во все моменты времени в течение 4 ч и после.

В любом и всех вариантах реализации изобретения, описанных в таблице выше, предполагается, что отклонение может быть положительным (большее высвобождение) или отрицательным (меньшее высвобождение) по отношению к свежему продукту. Согласно одному из типов вариантов реализации предполагается, что отклонение будет иметь отрицательное (меньшее высвобождение) направление в нескольких временных точках. Более того, согласно одному из типов вариантов реализации предполагается, что отклонение величины высвобождения в процессе растворения будет отрицательным (меньшее высвобождение) в нескольких временных точках, но в присутствии в составе стабилизирующего агента.

Согласно любому предполагаемому в данном документе варианту реализации профиль состава при высвобождении в процессе растворения может обладать характеристиками любого примера, приведенного ниже. Например, состав может быть охарактеризован профилем высвобождения в процессе растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D менее 30% через 2 ч, более 45% через 6 ч и более 80% через 12 ч и далее необязательно менее 60% через 6 ч.

Согласно другому типу реализации изобретения состав можно охарактеризовать профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D менее 30% через от 100 до 140 мин, более 45% через от 5 до 7 ч и более 80% через от 11 до 13 ч. Согласно другому типу реализации изобретения состав можно охарактеризовать профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D менее 30% через 2 ч, более 45% через 6 ч и более 80% через 12 ч. Согласно указанным типам реализации изобретения необязательно указанное высвобождение соединения витамина D через от 5 до 7 ч составляет менее 60% или через 6 ч составляет менее 60%.

Согласно другому типу реализации изобретения состав можно охарактеризовать профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D от примерно 20 до примерно 40% через 2 ч, по меньшей мере 35% через 6 ч и по меньшей мере 70% через 12 ч. Согласно другому типу реализации изобретения состав можно охарактеризовать профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D от примерно 25 до примерно 35% через 2 ч, по меньшей мере 40% через 6 ч и по меньшей мере 75% через 12 ч. Согласно указанным типам реализации изобретения необязательно указанное высвобождение соединения витамина D составляет, например, 75% или менее через 6 ч, или 65% или менее через 6 ч, или 60% или менее через 6 ч.

Согласно любому варианту реализации, описанному в данном документе, стабилизированный состав можно охарактеризовать  $t_{\max}$  после введения лекарственной формы пациенту-человеку, в течение по меньшей мере 4 ч, или по меньшей мере 8 ч, или по меньшей мере 12 ч, или по меньшей мере 18 ч, или по меньшей мере 20 ч, или по меньшей мере 24 ч, или по меньшей мере 28 ч, например, в диапазоне от 4 до 96 ч, или в диапазоне от 18 до 30 ч, или в диапазоне от 13 до 28 ч, или составляет 28 ч.

Согласно любому варианту реализации, предполагаемому настоящим изобретением, состав, содержащий 25-гидроксивитамин D можно охарактеризовать приведением  $C_{\max}$  с поправкой на исходные данные на микрограмм 25-гидроксивитамина D в диапазоне от примерно 0,0133 до примерно 0,04 нг/мл, если вводится взрослому человеку.

Согласно любому способу, предполагаемому настоящим изобретением, способ может включать введение стабилизированной лекарственной формы для замедленного высвобождения, содержащей соединение 25-гидроксивитамина D пациенту-человеку, включающий введение эффективного количества состава пациенту для обеспечения величины  $C_{\max}$  с поправкой на исходные данные по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл и необязательно менее 110 нг/мл, и дополнительно необязательно 24 нг/мл или менее, например в диапазоне от примерно 0,2 до примерно 24 нг/мл.

Согласно любому способу, предполагаемому настоящим изобретением, способ может включать введение стабилизированной лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей соединение 25-гидроксивитамина D, пациенту-человеку, включающий введение эффективного количества состава пациенту для обеспечения величины  $AUC_{0-\infty}$  с поправкой на исходные данные по меньшей мере 52 нг·ч/мл, и необязательно менее 34500 нг·ч/мл, и дополнительно необязательно примерно 12000 нг·ч/мл или менее, например, в диапазоне от примерно 52 до примерно 12000 нг·ч/мл.

Согласно любому варианту реализации, описанному в данном документе, подразумевается, что стабилизированный состав после хранения может быть биоэквивалентен свежееизготовленному продукту. Так, например, стабилизированный состав после хранения может обеспечивать площадь под кривой для активного компонента (или общего содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке), AUC (например,



AUC<sub>0-inf</sub> или AUC<sub>0-1</sub>) в пределах 90% доверительного интервала, или в пределах от 80 до 125% среднего значения, или в пределах от 80 до 120% среднего значения свежего продукта. Дополнительно или в качестве альтернативы, стабилизированный состав после хранения может обеспечивать максимум концентрации активного компонента в сыворотке (или общего содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке), C<sub>max</sub> (например, C<sub>max</sub> абсолютное или C<sub>max</sub> по сравнению с исходными данными) в пределах 90% доверительного интервала, или в пределах от 80 до 125% среднего значения, или в пределах от 80 до 120% среднего значения свежего продукта.

Согласно одному варианту реализации стабилизированный состав содержит один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, восковую основу и соединение целлюлозы. Согласно одному аспекту стабилизированный состав содержит один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, восковую основу и целлюлозный стабилизирующий агент. Согласно другому аспекту состав содержит один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, восковую основу и эффективное количество соединения целлюлозы для обеспечения преимущественной степени стабильности, описанной в данном документе, например в приведенной выше таблице или в соответствии с любым примером, описанным ниже. Например, количество может быть эффективным, чтобы обеспечить разницу на 30% или менее между количеством высвобождаемого активного компонента в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60% в любой момент времени растворения и количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, поскольку состав сравнения без стабилизирующего агента приведет к большей разнице в высвобождении посредством растворения после хранения в указанных условиях.

Согласно одному аспекту состав представляет собой улучшенный состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь. Согласно одному варианту реализации улучшение состоит в добавлении целлюлозного стабилизирующего агента в состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь. Согласно другому варианту реализации улучшение состоит в эффективном количестве соединения целлюлозы, добавленного в состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь для обеспечения преимущественной степени стабильности, описанной в данном документе, например в приведенной выше таблице или в соответствии с любым примером, описанным ниже. Например, количество может быть эффективным для обеспечения разницы на 30% или менее между количеством высвобождаемого активного компонента в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60% в любой момент времени растворения и высвобождаемым количеством в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, поскольку состав сравнения без стабилизирующего агента приведет к большей разнице в высвобождении посредством растворения после хранения в тех же условиях.

Стабилизирующие агенты могут включать соединения целлюлозы. Примеры соединений целлюлозы и стабилизирующих агентов для применения в стабилизированных составах согласно настоящему изобретению могут включать, не ограничиваясь указанными, целлюлозную кислоту (celluloronic acid), карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксилэтилцеллюлозу, гидроксилпропилцеллюлозу, гидроксилпропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, полианионную целлюлозу и их комбинации. Также подразумеваются один или более полоксамеров (например, полоксамер 407), поли(этиленоксид) полимеры (например, POLYOX полимеры производства Dow), повидоны и высокодисперсный диоксид кремния (например, AEROSIL 200, Evonik Industries AG, Эссен, Германия). Стабилизатор, например, соединение целлюлозы, предпочтительно присутствует в количестве по меньшей мере примерно 5% состава в пересчете на общую массу состава, за исключением любых дополнительных покрытий или оболочек (% масс.). Например, соединение целлюлозы может присутствовать в количестве по меньшей мере 5 мас.% состава, или по меньшей мере 10 мас.% состава, или по меньшей мере 15 мас.% состава, или более 5 мас.% состава, или более 10 мас.% состава, или более 15 мас.% состава. Приемлемые диапазоны включают от 5 до 30 мас.%, от 10 до 20 мас.%, от 10 до 15 мас.%, от 5 до 15 мас.% и от 7.5 до 12.5 мас.%. Примеры включают примерно 5 мас.%, примерно 6 мас.%, примерно 7 мас.%, примерно 8 мас.%, примерно 9 мас.%, примерно 10 мас.%, примерно 11 мас.%, примерно 12 мас.%, примерно 13 мас.%, примерно 14 мас.% и примерно 15 мас.%. Будет понятно, что стабилизирующий агент в контексте описания представляет собой агент, который стабилизирует профиль высвобождения при растворении (и, следовательно, также и профиль высвобождения *in vivo*) для предотвращения значительного изменения с течением времени в процессе хранения при определенных условиях, например, в обычных условиях хранения. Не предполагается, что другие агенты, известные в области техники как консерванты, предотвращающие разложение активного компонента как такового, охватываются понятиями "стабилизирующий агент" и "стабилизатор", хотя такие консерванты также подразумеваются для использования в составах

согласно настоящему изобретению.

Согласно одному классу вариантов реализации соединение целлюлозы представляет собой эфир целлюлозы. Примеры эфиров целлюлозы включают, не ограничиваясь указанными, метилцеллюлозу, гидроксилпропилметилцеллюлозу, гидроксилэтилметилцеллюлозу, гидроксилэтилцеллюлозу, гидроксилпропилцеллюлозу и их комбинации.

Гидроксилпропилметилцеллюлоза (НРМС) особенно интересна. НРМС можно охарактеризовать одним или более следующих признаков, которые, в частности, подразумеваются отдельно и в комбинации. Содержание, в %, метилоксильного компонента в НРМС может находиться в диапазоне от 19 до 24. Содержание, в %, гидроксипропильного компонента может находиться в диапазоне от 7 до 12. Динамическая вязкость (2%-го раствора в воде при 20°C) может составлять по меньшей мере 50000 сПз, или по меньшей мере 80000 сПз, или в диапазоне от примерно 80 до 120000 сПз, или от 3000 до 120000 сПз, или от 11000 до 120000 сПз, или от 80000 до 120000 сПз. В частности, динамическая вязкость (2%-го раствора в воде при 20°C) может находиться в диапазоне от 80000 до 120000 сПз. Величина рН (1%-го раствора в воде) может находиться в диапазоне от 5.5 до 8.0. Например, подходящая гидроксилпропилметилцеллюлоза, имеющая все вышеуказанные свойства, включая динамическую вязкость (2%-го раствора в воде при 20°C) в диапазоне от 80000 до 120000 сПз, представляет собой METHOCCEL K100M CR (от компании Dow Wolff Cellulosics, Мидланд, Мичиган).

Согласно одному из типов вариантов реализации соединение целлюлозы будет нерастворимым в основе состава при температуре плавления основных компонентов основы, например, при 65°C или в диапазоне от 60 до 75°C.

Согласно одному из типов вариантов реализации, соединение целлюлозы будет гидрофильным.

Фармацевтические составы согласно настоящему изобретению, содержащие один или более из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> и соединение целлюлозы, имеют неожиданно улучшенную стабильность по сравнению с составами без соединения целлюлозы. Согласно одному варианту реализации стабилизированный состав согласно настоящему изобретению содержит смесь несущей активный агент липофильной основы, содержащей один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, и целлюлозный стабилизирующий агент, причем указанный состав высвобождает количество 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60%, которое отличается в любой заданный момент времени растворения на 30% или менее по сравнению с количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого на свежизготовленном продукте.

Составы, которые не стабилизированы, демонстрируют изменение в количестве активного ингредиента, высвобождаемого после того, как композиция хранилась в течение некоторого периода времени, что показано в разделе "Примеры" ниже. Нестабилизированный состав высвобождает количество 25-гидроксивитамина D после выдерживания в условиях хранения, которое может варьировать в заданный момент времени растворения, например более чем на 30% по сравнению с количеством, высвобождаемым в тот же самый момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого на свежизготовленном продукте. Изменения возможны в сторону увеличения или уменьшения скорости растворения в заданный момент времени растворения, и указанные изменения обуславливают профиль растворения, кривая которого отличается от формы первоначального профиля растворения. Нестабилизированный состав также демонстрирует различные *in vivo* эффекты по сравнению со стабилизированным составом согласно настоящему изобретению после хранения согласно приведенному описанию, например, после 3 или более месяцев хранения при 25°C и 60% ОВ. Стабилизированный состав демонстрирует отличающиеся клинические фармакокинетические параметры, такие как улучшенная биодоступность, по сравнению с нестабилизированным составом после хранения согласно приведенному описанию, например, после 3 и более месяцев хранения при 25°C и 60% ОВ. Стабилизированный состав согласно настоящему изобретению может иметь основной состав, нестабильный при хранении, который объединяют со стабилизирующим агентом, который делает состав стабильным при хранении, как описано в данном документе.

Основа, которая связывает с возможностью последующего высвобождения и контролируемо высвобождает активный компонент, может представлять собой, например, липофильную основу, в том числе восковую основу. Восковая основа может обеспечить состав, который является твердым или полутвердым при комнатной температуре и твердым, полутвердым или жидким при температуре тела, предпочтительно полутвердым или жидким при температуре тела. Согласно одному аспекту восковая основа содержит агент контролируемого высвобождения, эмульгатор и способствующее всасыванию вещество.

Примеры агентов контролируемого высвобождения, приемлемых для использования, включают, не ограничиваясь указанными, воски, включая синтетические воски, микрокристаллический воск, парафиновый воск, карнаубский воск и пчелиный воск; производные полиэтоксилированного касторового масла, гидрогенированные растительные масла, глицериновые моно-, ди- или трибенгены; длинноцепочечные спирты, такие как стеариловый спирт, цетиловый спирт и полиэтиленгликоль; и смеси любых вышеуказанных веществ. Неперевариваемые восковые вещества, такие как твердые парафиновые воски, яв-

ляются предпочтительными.

Агент контролируемого высвобождения может присутствовать в количестве по меньшей мере 5 мас.% состава или более примерно 5 мас.% состава. Например, в зависимости от используемого агента контролируемого высвобождения агент контролируемого высвобождения может содержать по меньшей мере 5 мас.% состава, или по меньшей мере 10 мас.% состава, или по меньшей мере 15 мас.% состава, или по меньшей мере 20 мас.% состава, или по меньшей мере 25 мас.% состава, или более 5 мас.% состава, или более 10 мас.% состава, или более 15 мас.% состава, или более 20 мас.% состава, или более 25 мас.% состава. Агент контролируемого высвобождения может присутствовать в количестве 50 мас.% или менее, 40 мас.% или менее, 35 мас.% или менее, или 30 мас.% или менее. Приемлемые диапазоны включают от 5 до 40 мас.%, от 10 до 30 мас.% и от 15 до 25 мас.%. Примеры включают примерно 15 мас.%, примерно 16 мас.%, примерно 17 мас.%, примерно 18 мас.%, примерно 19 мас.%, примерно 20 мас.%, примерно 21 мас.%, примерно 22 мас.%, примерно 23 мас.%, примерно 24 мас.% и примерно 25 мас.%.

Примеры эмульгаторов, подходящих для применения в составах, включают, не ограничиваясь указанными, липофильные агенты, имеющие ГЛБ менее 7, такие как моноглицериды смешанных жирных кислот, диглицериды смешанных жирных кислот; смеси моно- и диглицеридов жирных кислот; липофильные полиглицериновые сложные эфиры; сложные эфиры глицерина, в том числе глицерина моноолеат, глицерина диолеат, глицерина моностеарат, глицерина дистеарат, глицерина монопальмитат и глицерина дипальмитат; лактоглицеридные сложные эфиры жирных кислот; пропиленгликоля сложные эфиры, в том числе пропиленгликоля монопальмитат, пропиленгликоля моностеарат и пропиленгликоля моноолеат; сорбитана сложные эфиры, в том числе сорбитана моностеарат, сорбитана сесквиолеат; жирные кислоты и их мыла, в том числе стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота; и их смеси глицерина моноолеат, глицерина диолеат, глицерина моностеарат, глицерина дистеарат, глицерина монопальмитат и глицерина дипальмитат; лактоглицеридные сложные эфиры жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля, включая пропиленгликоля монопальмитат, пропиленгликоля моностеарат и пропиленгликоля моноолеат; сложные эфиры сорбитана, включая сорбитана моностеарат, сорбитансесквиолеат; жирные кислоты и их мыла, включая стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, и олеиновую кислоту и их смеси.

Предпочтительный липофильный агент выбран из глицеридов и их производных. Предпочтительные глицериды выбраны из группы, состоящей из среднецепочечных и длинноцепочечных глицеридов, каприлокапроила макроглицеридов и их смесей.

Предпочтительные среднецепочечные глицериды включают, не ограничиваясь указанными, среднецепочечные моноглицериды, среднецепочечные диглицериды, каприл/капринового триглицерида, глицерина монолаурат, глицерина моностеарат, глицеридов каприл/каприновых глицеридов, глицерил-монокаприлата, глицерина монодикаприлата, каприл/каприн/линолевого триглицерида и каприл/каприн/янтарного триглицерида.

Моноглицериды, имеющие низкую точку плавления, являются предпочтительными для изготовления состава. Предпочтительные моноглицериды включают, не ограничиваясь указанными, глицерина моностеарат, глицерина монопальмитат, глицерина моноолеат, глицерина монокаприлат, глицерина монокапрат, глицерина монолаурат и т.д., предпочтительно глицерина моностеарат (GMS). GMS является натуральным эмульгирующим агентом. Он хорошо растворим в масле, но плохо растворим в воде. GMS имеет величину ГЛБ 3.8. Липофильный эмульгатор может присутствовать в количестве в диапазоне от примерно 10 до примерно 40 мас.%, или от примерно 20 до примерно 25 мас.%, например. Другие примеры включают примерно 20 мас.%, примерно 21 мас.%, примерно 22 мас.%, примерно 23 мас.%, примерно 24 мас.% и примерно 25 мас.%.

Примеры подходящих способствующих всасыванию веществ включают, не ограничиваясь указанными, каприлокапроил макроглицеридов, таких как гликозилированных глицеридов полиэтилена, также известных как полиглицериды или ПЕГирированные глицериды. ПЕГирированные глицериды, которые можно применять в композициях, включают, не ограничиваясь указанными, смеси моноглицеридов, диглицеридов и триглицеридов и моно- и дизамещенных сложных эфиров полиэтиленгликоля, полиэтилена гликозилированных глицеридов миндаля, полиэтилена гликозилированных глицеридов кукурузы и полиэтилена гликозилированного каприл/капринового триглицерида. Способствующее всасыванию вещество может иметь величину ГЛБ от 13 до 18 или от 13 до 15.

Одно предпочтительное способствующее всасыванию вещество известно под торговым названием GELUCIRE (Gattefossé Corporation, Парамус, Нью Джерси, США). GELUCIRE - хорошо известное вспомогательное вещество, которое относится к классу сложных эфиров жирных кислот глицерина и ПЕГирированных сложных эфиров, также известных как полиглицериды. GELUCIRE находит широкое применение, в том числе для получения фармацевтических композиций с замедленным высвобождением. GELUCIRE соединения инертны, полутвердые восковые амфифильные материалы, доступные с различными физическими характеристиками, такими как точка плавления, значение и растворимость в различных растворителях. Они поверхностно-активны по своей природе и диспергируют или растворяются в водной среде с образованием мицелл, микроскопических глобул или везикул. Их классифицируют по точке плавления/величине ГЛБ. Точка плавления выражается в градусах Цельсия.

Можно выбрать одну или смесь различных марок вспомогательного вещества GELUCIRE, чтобы достичь желаемых характеристик точки плавления и/или величины ГЛБ. Предпочтительная композиция GELUCIRE представляет собой GELUCIRE 44/14, смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов, которые имеют точку плавления 44°C и величину ГЛБ 14. Способствующее всасыванию вещество может присутствовать в количестве от примерно 5 до примерно 20 мас.% или от примерно 8 до примерно 15 мас.%, например. Другие примеры включают примерно 8 мас.%, примерно 9 мас.%, примерно 10 мас.%, примерно 11, мас.% примерно 12 мас.%, примерно 13 мас.%, примерно 14 мас.% и примерно 15 мас.%.

Низкие точки плавления восковой основы обеспечивают средства введения фармацевтически активных ингредиентов, например соединения витамина D, такого как 25-D<sub>2</sub>, 25-D<sub>3</sub> или обоих, при температурах от примерно 0°C до примерно 50°C выше точки плавления восковой основы и затем заполнение расплава (раствора и/или дисперсии) в подходящие капсулы. Капсулы могут быть различных типов, которые совместимы с температурой расплавленного содержимого, в том числе мягкие и твердые желатиновые капсулы и желатиновые капсулы животного или растительного происхождения. Расплав затвердевает внутри капсул при охлаждении до комнатной температуры.

Согласно одному аспекту стабилизированный состав может дополнительно содержать масляный носитель для 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>. Можно использовать любое фармацевтически приемлемое масло. Примеры включают животное (например, рыбное), растительное (например, бобов сои) и минеральное масла. Масло предпочтительно будет быстро растворять используемое соединение 25-гидроксивитамина D. Предпочтительные масляные носители включают неперевариваемые масла, такие как минеральные масла, особенно жидкие парафины, и сквален. Масляный носитель может присутствовать в диапазоне концентраций от примерно 10 до примерно 50 мас.% состава, или от примерно 15 до примерно 45 мас.%, или от примерно 20 до примерно 40 мас.%, или от примерно 30 до примерно 40 мас.%, например. Согласно одному из типов вариантов реализации приемлемый жидкий парафин можно охарактеризовать одним или более из следующих параметров: относительная плотность от примерно 0,88 до 0,89; кинематическая вязкость (40°C) от примерно 64 до примерно 70 сСт; молекулярная масса 424; содержание, в %, парафиновых углеводородов примерно 59; и точка застывания -24°C. Соотношение между восковой основой и масляным носителем можно оптимизировать для достижения нужной скорости высвобождения соединения витамина D. Таким образом, если используют более тяжелый масляный компонент, можно использовать относительно меньшее количество восковой основы, а если используют более легкий масляный компонент, можно использовать относительно большее количество восковой основы.

Стабилизированные композиции с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению предпочтительно разрабатывают с содержанием 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> от 1 до 1000 мкг на единицу дозы, например, и получают таким образом, чтобы вызвать контролируемое или, по существу, постоянное высвобождение 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>/25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, необязательно в подвздошной кишке желудочно-кишечного тракта, у человека или животных в течение продолжительного периода времени. Примеры дозировок включают от 1 до 1000 мкг на единицу дозы, от 1 до 600 мкг, от 1 до 400 мкг, от 1 до 200 мкг, от 1 до 100 мкг, от 5 до 90 мкг, от 30 до 80 мкг, от 20 до 60 мкг, от 30 до 60 мкг, от 35 до 50 мкг, от 5 до 50 мкг и от 10 до 25 мкг, например 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 100 мкг.

Согласно одному предпочтительному классу вариантов реализации состав с контролируемым высвобождением высвобождает по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 80% соединения витамина D в течение первых 24 ч после приема дозы.

Преимущественно 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub>, 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> или их комбинации вместе с терапевтическими агентами можно вводить, например, перорально, в соответствии с описанными выше вариантами реализации в дозированном количестве от 1 до 100 мкг в день, например. Согласно одному из типов вариантов реализации дозировка будет выбрана таким образом, чтобы обеспечить средний рост 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке от примерно 1 до 3 нг/мл в интервале дозы.

Согласно вариантам реализации описанные в данном документе составы можно вводить, чтобы увеличить и предпочтительно также сохранить уровни 1,25-дигидроксивитамина D в крови при 25, 30 или выше, например 25-65 пг/мл в течение продолженного периода времени, например по меньшей мере один месяц, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере шесть месяцев или дольше.

Согласно одному аспекту описанные в данном документе составы можно вводить пациентам, чтобы снизить или поддержать более низкие уровни паратиреоидных гормонов в сыворотке, предпочтительно в количестве, которое понижает PTH уровни по меньшей мере на 30% или альтернативно в количестве, необходимом для снижения уровней PTH в сыворотке до целевого диапазона в случае ХБП стадии (например, для стадии 3 оно составляет 35-70 пг/мл (эквивалентно 3,85-7,7 пмоль/л), для стадии 4 составляет 70-110 пг/мл (эквивалентно 7,7-12,1 пмоль/л) и для стадии 5 составляет 150-300 пг/мл (эквивалентно 16,5-33,0 пмоль/л) (как определено в K/DOQI Руководстве No. 1)).

Согласно другому аспекту составы согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту, страдающему от вторичного гиперпаратиреоза, обусловленного хронической болезнью почек (например,

стадии 3 или 4 или стадия 3, 4 или 5), чтобы понизить уровень РТН в сыворотке.

Описанные дозировки подразумеваются для любых описанных в данном документе терапевтических способов. Будет понятно, что реальное предпочтительное количество соединения витамина D в частном случае будет варьировать в соответствии с конкретными составленными композициями, способом применения и конкретным органом, подлежащим лечению. Дозировки можно определить с помощью стандартных подходов, например с помощью стандартного сравнения разницы активности гормона и известного агента, например путем приемлемой общепринятой фармакологической методики.

Конкретные дозы для каждого конкретного пациента могут зависеть от широкого ряда факторов, например от возраста, массы тела, общего самочувствия, пола, рациона питания, режима и способа введения, от скорости выведения и от лекарственных средств, применяемых в комбинации, и тяжести конкретного расстройства, терапия которого применяется.

Пациенты, нуждающиеся в восполнении витамина D, включают здоровых субъектов и субъектов с риском недостатка или дефицита витамина D, например субъекты со стадией 1, 2, 3, 4 или 5 ХБП; младенцы, дети и взрослые, которые не принимают обогащенное витамином D молоко (например, не переносящие лактозу субъекты, субъекты с аллергией на молоко, вегетарианцы, которые не употребляют молока, и младенцы на грудном вскармливании); субъекты с рахитом; субъекты с темной кожей (например, в США у 42% чернокожих афроамериканок в возрасте от 15 до 49 лет зафиксировали дефицит витамина D по сравнению с 4% женщин с белой кожей); люди пожилого возраста (у кого понижена способность синтезировать витамин D и которые с большей вероятностью проводят время внутри помещений); институализированные взрослые (кто более вероятно находится внутри помещений, включая субъектов с болезнью Альцгеймера или больных психически); субъекты, которые закрывают все открытые участки кожи (как представители некоторых религий или культур); субъекты, которые всегда используют солнцезащитный крем (например, применение солнцезащитного крема с фактором защиты (SPF) 8 снижает выработку витамина D на 95%, а с более высоким значением фактора защиты SPF может еще больше снизить выработку витамина D); субъекты с синдромом мальабсорбции жира (включая, но не ограничиваясь указанными, кистозный фиброз, холестатическое заболевание печени, другие заболевания печени, болезни желчного пузыря, недостаток фермента панкреатина, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, спру или целиакия, или хирургическое удаление части или всего желудка и/или кишечника); субъекты с воспалительными заболеваниями кишечника; субъекты с болезнью Крона; субъекты с небольшими резекциями кишок в анамнезе; субъекты с пародонтитом; субъекты, принимающие лекарственные средства, которые повышают диссимилиацию витамина D, в том числе фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и рифампин; субъекты, которые принимают лекарственные средства, снижающие абсорбцию витамина D, в том числе холестирамин, колестипол, орлистат, минеральное масло и жиросодержащие заменители; субъекты, которые принимают лекарственные средства, которые ингибируют активность витамина D, в том числе кетоконазол; субъекты, которые принимают лекарственные средства, которые снижают всасывание кальция, в том числе кортикостероиды; субъекты с ожирением (витамин D, расположенный в жировых запасах, в меньшей степени биодоступен); субъекты с остеопорозом; пациенты с низкой минеральной плотностью костной ткани и остеопорозом и/или женщин в постменопаузный период. Согласно отчету Института медицины по рекомендуемым нормам потребления витамина D данные по потреблению продуктов питания предполагают, что среднее потребление витамина D женщинами молодого и пожилого возраста находится ниже действующих рекомендаций; данные объясняются тем, что более 50% женщин молодого и пожилого возраста не потребляют рекомендуемые количества витамина D.

Необязательно исключено из способов согласно настоящему изобретению терапевтическое лечение субъектов, страдающих от нефрогенной остеодинтрофии (в том числе от размягчения костей и генерализованной фиброзной остеодинтрофии).

Согласно другим аспектам композиции и способы согласно настоящему изобретению полезны для профилактики или терапевтического лечения заболеваний, чувствительных к витамину D, т.е. заболеваний, при которых витамин D, 25-гидроксивитамин D или активный витамин D (например, 1,25-дигидроксивитамин D) предотвращает начало или прогрессирование заболевания или снижает признаки или симптомы заболевания. Такие чувствительные к витамину D заболевания включают рак (например, рак груди, легких, кожи, меланому, рак толстой кишки, колоректальный, ректальный рак, рак простаты и костной ткани). Было обнаружено, что 1,25-дигидроксивитамин D вызывает дифференциацию клеток и/или ингибирует пролиферацию клеток *in vitro* для ряда клеток. Чувствительные к витамину D заболевания также включают аутоиммунные заболевания, например диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, полимиозит, дерматомиозит, склеродермию, фиброз, болезнь Грейвса, болезнь Хашимото, острое или хроническое отторжение трансплантата, острая или хроническая болезнь "трансплантат против хозяина", воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, системная красная волчанка, синдром Шегрена, экзему и псориаз, дерматит, включая атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический дерматит и/или хронический дерматит. Чувствительные к витамину D заболевания также включают другие воспалительные заболевания, например астму, хроническую обструктивную болезнь легких, поликистозную болезнь почек, синдром поликистоза яичников, панкреатит, нефрит, гепатит

и/или инфекционные заболевания. Известно также, что чувствительные к витамину D заболевания включают гипертензию и заболевания сердечно-сосудистой системы. Следовательно, настоящее изобретение предполагает профилактическое или терапевтическое лечение субъектов, предрасположенных к или страдающих от заболеваний сердечно-сосудистой системы, например субъектов с атеросклерозом, артериосклерозом, болезнью коронарной артерии, цереброваскулярным заболеванием, заболеванием периферических кровеносных сосудов, инфарктом миокарда, ишемией миокарда, ишемией головного мозга, инсультом, сердечной недостаточностью с застойными явлениями, кардиомиопатией, ожирением или другими нарушениями веса, расстройствами липидного обмена (например, гиперлипидемия, дислипидемия, включая сопутствующую диабетическую дислипидемию и смешанную дислипидемию гипоальфа-липопротеинемии, гипертриглицеридемию, гипохолестеринемии и низкий HDL (липопротеин высокой плотности)), нарушениями метаболизма (например, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, сахарный диабет I типа, гиперинсулинемия, нарушение переносимости глюкозы, резистентность к инсулину, осложнения диабета, включая нейропатию, нефропатию, ретинопатию, язвы диабетической стопы и катаракту) и/или тромбозом.

Заболевания, на которые можно оказать благоприятное воздействие посредством регулирования уровней соединений витамина D, включают, не ограничиваясь указанными (i) в паращитовидной железе - гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз; (ii) в поджелудочной железе - диабет; (iii) в щитовидной железе - медулярный рак; (iv) на коже псориаз; заживление мелких ран; (v) в легких - саркоидоз и туберкулез; (vi) в почках - хроническая болезнь почек, гипофосфатемический VDRR, витамин D-зависимый рахит; (vii) в костной ткани - противосудорожное лечение, несовершенный костный фиброгенез, генерализованная фиброзная остеодистрофия, размягчение костей, остеопороз, остеопения, склероз костной ткани, нефрогенная остеодистрофия, рахит; (viii) в кишечнике - глюкокортикоидный антагонизм, идиопатическая гиперкальциемия, синдром мальабсорбции, стеаторея, тропические афты и (ix) аутоиммунные расстройства.

Согласно вариантам реализации настоящего изобретения заболевания, на которые можно оказать благоприятное воздействие посредством регулирования уровней соединений витамина D, выбраны из рака, дерматологических расстройств (например, псориаза), заболеваний паращитовидной железы (например, гиперпаратиреоза и вторичного гиперпаратиреоза), заболеваний костной ткани (например, остеопороза) и аутоиммунных расстройств.

Состав можно получить с помощью методов, находящихся в компетенции специалиста в данной области техники. Например, компоненты основы (например, восковой или масляный носитель) можно расплавить, если нужно, чтобы обеспечить текучую жидкость, тем самым облегчая образование однородной смеси. Активный компонент (например, 25-гидроксивитамин D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>) добавляют к жидкому носителю, например, растворенному в спирте, например безводном, и смешивают компоненты для обеспечения однородной смеси. Согласно одному из типов вариантов реализации стабилизатор можно добавить после того, как смешаны все компоненты основы (например, воски или масла) и перед добавлением активного ингредиента. Смесь можно охлаждать и хранить перед окончательным разделением на дозированные формы, например желатиновые капсулы.

Согласно одному типу способа порцию масляного носителя, агент контролируемого высвобождения и эмульгатор нагревают до относительно высокой температуры (например, 65°C) и смешивают перед добавлением способствующего всасыванию вещества, после чего дополнительно перемешивают до однородности, после охлаждения до промежуточной повышенной температуры (например, от 50 до 55°C). В отдельном сосуде антиоксидантный консервант и остаток от масляного носителя смешиваются и нагреваются до промежуточной повышенной температуры (например, 50°C), затем объединяются и смешиваются с восковой основой до получения однородного раствора. Далее, при перемешивании добавляют стабилизатор. Далее, раствор соединения(й) витамина D в спирте объединяется с однородным восковым раствором, перемешивается до получения однородного раствора, предпочтительно заполняется в капсулы и после охлаждается до комнатной температуры. В другом предпочтительном способе порцию масляного носителя, агент контролируемого высвобождения и эмульгатор нагревают до температуры от 55 до 60°C и смешивают перед добавлением способствующего всасыванию вещества, после чего дополнительно перемешивают до однородности. В отдельном сосуде антиоксидантный консервант и остаток от масляного носителя и стабилизатор смешивают и нагревают до температуры от 55 до 60°C, затем объединяют и смешивают с восковой основой до получения однородного раствора. Далее раствор соединения витамина D в спирте объединяют с однородным восковым раствором, перемешивают до получения однородного раствора, предпочтительно заполняют в капсулы и затем охлаждают до комнатной температуры.

Состав предпочтительно помещают в капсулы перед введением пациенту, нуждающемуся в лечении. Такие капсулы могут быть твердыми или мягкими, и мягкие капсулы представляют особый интерес. Состав можно заполнять в желатиновые капсулы с помощью стандартного оборудования для заполнения капсул, например, путем расплавления состава и его внесения-заполнения в мягкие капсульные оболочки. Пример мягких капсульных оболочек включает VEGICAPS и OPTISHELL технологии (Catalent, Сомерсет, Нью-Джерси, США). Альтернативно, состав можно формовать в единицу лекарственной формы с помощью любого подходящего процесса, например, выпуская таблетки, саше, драже, суппозитории и

им подобное.

Согласно одному из типов вариантов реализации состав получают для перорального введения. Согласно другому типу реализации изобретения состав получают для введения в виде суппозитория, например ректального суппозитория.

Подразумевается, что состав и способы применения и изготовления включают варианты реализации, в том числе любую комбинацию одного или более дополнительных факультативных элементов, признаков и стадий, дополнительно описанных ниже, если не указано иное.

Следовательно, согласно одному из типов вариантов реализации состав дополнительно включает консервант, например антиоксидант. Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) является предпочтительным.

Согласно другому типу реализации изобретения соединение витамина D вводят в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами.

Если соединение витамина D вводится в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, соотношение каждого из соединений в указанной комбинации, подлежащей введению, будет зависеть от конкретного заболевания, подлежащего лечению. Например, можно выбрать введение 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> (например, перорально) с одной или более солей кальция (предназначена в качестве кальциевой добавки или диетического препарата для связывания фосфатов), бисфосфонатами, кальцимитетиками, никотиновой кислотой, железом, связывающими фосфаты веществами, холекальциферолом, эргокальциферолом, активными стеролами витамина D, агентами контроля гликемического индекса и кровяного давления, различными антинеопластическими агентами и ингибиторами CYP24 и другими цитохромными P450 ферментами, которые могут разлагать агенты витамина D. Кроме того, можно выбрать внутривенное введение 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и/или 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> с холекальциферолом, эргокальциферолом, активными стеролами витамина D, агентами контроля гликемического индекса и кровяного давления, различными антинеопластическими агентами и ингибиторами CYP24 и другими цитохромными P450 ферментами, которые могут разлагать агенты витамина D. На практике более высокие дозы соединений согласно настоящему изобретению используют, если терапевтическое лечение болезненного состояния представляет собой желательное купирование, тогда как более низкие дозы обычно используют в профилактических целях, понятно, что конкретная доза, введенная в каждом конкретном случае, будет подобрана в соответствии с конкретным соединением, подлежащим введению, заболеванием, подлежащим лечению, состоянием субъекта и другими сопутствующими обстоятельствами лечения, которые могут изменить активность лекарственного средства или ответ на него субъекта, что хорошо известно специалистам в данной области техники.

Как указано выше, состав предпочтительно заполнен в желатиновые капсулы, но также может быть введен в чистом виде или с одним или более внешними покрывающими слоями, например кишечнорастворимым покрытием. Предполагается также, что состав может быть спрессован в таблетки и в таком случае можно включить одно или более вспомогательных веществ для прессования таблеток.

В составах и способах согласно настоящему изобретению предпочтительные стадии, предпочтительные компоненты, их предпочтительное соотношение в композициях и предпочтительные комбинации вышеуказанного можно выбрать из различных конкретных примеров, приведенных в данном описании. Например, предпочтительный состав включает 25-гидроксивитамин D (например, примерно 30 мкг, примерно 60 мкг или примерно 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>), примерно 2 мас.% (например, 2,32 мас.%) безводного этанола, примерно 10 мас.% (например, 9,75 мас.%) GELUCIRE 44/14, примерно 20 мас.% (например, 20,00 мас.%) твердого парафина, примерно 23 мас.% (например, 22,55 мас.%) GMS, примерно 35 мас.% (например, 35,36 мас.%) жидкого парафина или минерального масла, примерно 10 мас.% НРМС и необязательно небольшое количество консерванта (например, 0,02 мас.% ВНТ). Вариант состава будет включать примерно 15% (например, 15,29 мас.%) НРМС и примерно 30 мас.% (например, 29,88 мас.%) жидкого парафина или минерального масла.

#### Примеры

Следующие примеры иллюстрируют составы и способы их получения. Примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Тест на растворение *in vitro* в примерах проводили с помощью USP аппарата 2 (способ с лопастной мешалкой), как описано в USP 29-NF 24, общая глава <711> Растворение с помощью описанной ниже среды растворения. В целом, указанный способ протекает согласно следующим стадиям. Поместить указанный объем среды для растворения ( $\pm 1\%$ ) в сосуд указанного аппарата, собрать аппарат, довести среду для растворения до  $37 \pm 0,5^\circ$  и вынуть термометр. Поместить единицы дозирования в аппарат так, чтобы избежать попадания пузырьков воздуха от поверхности единиц дозирования, и сразу установить в аппарате нужную скорость. В каждый указанный момент времени отобрать пробы из серединной зоны между поверхностью среды для растворения и верхом ротационной лопасти, не менее чем 1 см от стенки сосуда. Поместить отобранные для анализа аликвоты в равные объемы свежей среды для растворения при  $37^\circ$ . Держать сосуд закрытым в процессе проведения теста, и проверять температуру тестируемой смеси в подходящие моменты времени. Провести анализ с помощью подходящего метода количественного

анализа, в данном случае ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ).

Шесть капсул каждого состава исследовали в зависимости от времени. Среда растворения представляла собой 0,05 М рН 6,8 фосфатный буфер/1% додецилсульфата натрия от при  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , и аппарат устанавливали на 100 об/мин. Образцы отбирали через 2, 4, 6, 8 и 12 ч и содержание 25-гидроксивитамина D для каждого образца определяли с помощью УВЭЖХ.

Пример 1. In vitro растворение нестабилизированных составов с замедленным высвобождением 25-гидроксивитамина D.

Исследовали растворение состава, изготовленного из смеси 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 19,98 мас.% твердого парафина, 37,85 мас.% GMS, 9,76 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,36 мас.% безводного этанола, 29,88 мас.% жидкого парафина и 0,02 мас.% ВНТ (Состав сравнения 1). Состав не содержит соединения целлюлозы. Среднее значение 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> высвобождается, вычисляется в виде усредненного процента номинального лекарственного средства, загруженного в дозированную форму (усредненный % заявленного значения, % LC) при T=0, и после контролируемого хранения состава при 5°C и влажности окружающего воздуха в течение периода длительностью до 12 месяцев суммируется в таблице ниже. Определяли образцы, хранившиеся в течение периода времени примерно 3 месяца при температуре в диапазоне от 15 до 30°C и влажности окружающего воздуха, перед тестированием. Таким образом, образец, который должен соответствовать нулевому времени обозначен как T=0<sub>p</sub> (псевдонулевое время), и следует понимать, что выдержанные в течение номинального периода в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев образцы также подвергались примерно 3-месячному периоду выдерживания, описанному выше. Для обеспечения более точной базовой линии готовили свежую партию образцов того же типа без какого-либо выдерживания; эти данные обозначены как T=0<sub>f</sub>, чтобы выделить свежие образцы. Определили коэффициент вариации (%CV). Процентное изменение от исходного количества 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, высвобождаемого для партий при T=0<sub>p</sub> и T=0<sub>f</sub>, приведено в квадратных скобках и двойных квадратных скобках соответственно.

Растворение после хранения при 5°C/Влажность окружающего воздуха							
Время (часы)	T=0 <sub>p</sub> псевдо	T=0 <sub>f</sub> свежего	1 месяц (%CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	3 месяца (% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	6 месяцев (% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	9 месяцев (% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	12 месяцев (% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	8,9 (13,4) [45,9] [[59,7]]	15,7 (27,4) [157,4] [[29,0]]	9,1 (23) [49,2] [[58,8]]	15,2 (47,2) [149,2] [[31,2]]	12,7 (16,8) [108,2] [[42,5]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	20,7 (19,1) [42,8] [[60,2]]	22,3 (15,6) [53,8] [[57,1]]	22,9 (7,1) [57,9] [[56,0]]	25,2 (19,2) [73,8] [[51,5]]	24,7 (13,5) [70,3] [[52,5]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	35,7 (9,6) [29,3] [[54,2]]	33,5 (2,6) [21,4] [[57,0]]	34,1 (7,1) [23,6] [[56,2]]	36,2 (20,5) [31,2] [[53,5]]	34,8 (14,6) [26,1] [[55,3]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	53,0 (9,9) [16,0] [[45,2]]	47,4 (3,7) [3,7] [[51,0]]	46,8 (6) [2,4] [[51,7]]	47,8 (18,6) [4,6] [[50,6]]	46,4 (8,9) [1,5] [[52,1]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	100,0 (4,8) [11,5] [[11,0]]	78,9 (8,1) [12,0] [[29,7]]	76,9 (5,7) [14,3] [[31,5]]	74,1 (17,3) [17,4] [[34,0]]	78,8 (5,3) [12,2] [[29,8]]

Провели тест на растворение состава сравнения 1 после хранения при 25°C и относительной влажности 60% в течение от 0 до 12 месяцев. Результаты обобщены в таблице ниже



Растворение после хранения при 25°C/Относительная влажность 60%							
Время растворения (часы)	T=0 <sub>p</sub>	T=0 <sub>f</sub>	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
	псевдо	свежего	(%CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(% CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	7,6 (7,7) [24,6] [[65,6]]	10,8 (15,7) [77,0] [[51,1]]	8,5 (19,2) [39,3] [[61,5]]	10,8 (15,8) [77,0] [[51,1]]	13,5 (24,7) [121,3] [[38,9]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	18,7 (18,6) [29,0] [[64,0]]	22,8 (23,7) [57,2] [[56,2]]	17,9 (11,9) [23,4] [[65,6]]	21,4 (5,5) [47,6] [[58,8]]	24,5 (17,4) [69,0] [[52,9]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	27,1 (22,7) [1,8] [[65,2]]	30,7 (29,6) [11,2] [[60,6]]	23,8 (11,6) [13,8] [[69,4]]	27,0 (7,3) [2,2] [[65,3]]	30,0 (15,7) [8,7] [[61,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	37,1 (18,1) [18,8] [[61,7]]	40,6 (29,9) [11,2] [[58,1]]	28,5 (13,2) [37,6] [[70,6]]	32,3 (6,4) [29,3] [[66,6]]	35,6 (14,7) [22,1] [[63,2]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	61,6 (16,6) [31,3] [[45,1]]	53,0 (32,2) [40,9] [[52,8]]	38,5 (12,2) [57,1] [[65,7]]	38,9 (6) [56,6] [[65,4]]	44,2 (12,2) [50,7] [[60,6]]

Провели тест на растворение состава сравнения 1 после хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 0, 1, 3 и 6 месяцев. Результаты обобщены в таблице ниже

Растворение после хранения при 40°C/относительная влажность 75%						
Время растворения (часы)	T=0 <sub>p</sub>	T=0 <sub>f</sub>	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	
	псевдо	свежего	(%CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(%CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	(%CV) [% изменения от T=0 <sub>p</sub> ] [[% изменения от T=0 <sub>f</sub> ]]	
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	11,7 (50) [91,8] [[47,1]]	16,9 (36,3) [177,0] [[23,5]]	1,8 (75) [70,5] [[91,9]]	
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	52,0 (45,1) [258,6] [[0]]	59,8 (31,3) [312,4] [[15,0]]	36,2 (21,8) [149,7] [[30,4]]	
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	87,0 (21,5) [215,2] [[11,7]]	97,8 (24) [254,3] [[25,5]]	76,7 (12,3) [177,9] [[1,5]]	
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	107,3 (8,1) [134,8] [[10,8]]	110,9 (13) [142,7] [[14,6]]	101,2 (6,1) [121,4] [[4,5]]	
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	118,7 (1,7) [32,3] [[5,7]]	115,1 (3,7) [28,3] [[2,5]]	112,6 (2,1) [25,5] [[0,3]]	

Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, предполагают, что увеличение степени растворения после хранения при 40°C по сравнению с величинами при псевдо T=0 происходит из-за комбинации эффекта выдерживания, описанного выше, на исследуемые образцы псевдо T=0 и изменения зависимой от температуры фазы в составе при хранении при 40°C.

Выдержанный продукт, соответствующий составу сравнения 1, отверждали при нагревании и подвергали тесту на растворение. Отверждение заключается в применении тепловой обработки и, как было

показано, стабилизирует фармацевтические составы (см., например, патент США No. 6645527). Состав сравнения 1 (выдержанные образцы) нагревали при 40°C в течение 72 ч для отверждения и после хранили при комнатной температуре в течение 8 недель. Высвобождение 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> из отвержденного состава исследовали после хранения в течение 0, 2, 4 и 8 недель при комнатной температуре. Результаты обобщены в таблице ниже

Растворение после отверждения при 40°C в течение 72 часов				
Время растворения (часы)	T=0	2 недели % LC [% изменения]	4 недели % LC [% изменения]	8 недель % LC [% изменения]
2	17,4	12,4 [28,7]	11,4 [34,5]	8,2 [52,9]
4	53,3	46,4 [12,9]	40,1 [24,8]	26,6 [50,1]
6	86,2	76,2 [11,6]	69,0 [20,0]	44,8 [48,0]
8	103,8	102,0 [1,7]	95,8 [7,7]	66,6 [35,8]
12	115,7	110,5 [4,5]	119,8 [3,5]	103,3 [10,7]

Пример 2. In vitro растворение стабилизированного состава с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D.

Растворение состава с замедленным высвобождением, содержащего 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 19,88 мас.% твердого парафина, 15,29 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы, 22,55 мас.% GMS, 9,76 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,36 мас.% безводного этанола, 29,88 мас.% жидкого парафина и 0,02 мас.% ВНТ (пример состава А), исследовали после от 0 до 11 недель хранения при комнатной температуре. Результаты обобщены в таблице ниже

Растворение после хранения при комнатной температуре/влажности окружающего воздуха			
Время растворения (часы)	T=0	3 недель % LC [% изменения]	11 недель % LC [% изменения]
2	15,45	14,20 [8,1%]	12,08 [21,8%]
4	36,3	38,80 [6,9%]	37,13 [2,3%]
6	56,9	62,70 [10,2%]	59,51 [4,6%]
8	71,1	71,90 [1,1%]	69,76 [1,9%]
12	89,4	91,20 [2,0%]	89,90 [0,6%]

Растворение состава с замедленным высвобождением, содержащего 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 19,88 мас.% твердого парафина, 10,00 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы, 22,55 мас.% GMS, 9,76 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,36 мас.%, 35,17 мас.% жидкого парафина и 0,02 мас.% ВНТ (пример состава В), исследовали после от 0 до 26 недель хранения при комнатной температуре. Результаты обобщены в таблице ниже

Растворение после хранения при комнатной температуре/Влажность окружающего воздуха				
Время растворения (часы)	T=0	6 недель % LC [% изменения]	13 недель % LC [% изменения]	26 недель % LC [% изменения]
2	30,15	25,40 [15,8%]	25,20 [16,4%]	21,10 [30,0%]
4	58,55	51,90 [11,4%]	51,80 [11,5%]	45,20 [22,8%]
6	72,1	74,40 [3,2%]	73,00 [1,2%]	67,63 [6,2%]
8	80,55	84,30 [4,7%]	84,50 [4,9%]	77,30 [4,0%]
12	91,8	94,10 [2,5%]	94,40 [2,8%]	91,16 [0,7%]

Пример состава В демонстрирует, по существу, стабильный профиль растворения после хранения в течение по меньшей мере 26 недель при комнатной температуре.

Стабильность стабилизированных составов, содержащих 30 мкг (пример состава С), 60 мкг (пример состава D) или 90 мкг (пример состава E) 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, исследовали, применяя условия хранения при 25°C и относительной влажности 60% и при 40°C и относительной влажности 75%. Композиции из примеров составов от С до E обобщены в таблице ниже

Компонент	Количество
25-гидроксивитамин D <sub>3</sub>	30 мкг, 60 мкг, или 90 мкг
Парафиновый воск	20,00 масс.%
Минеральное масло	35,36 масс.%
Гидроксипропилметилцеллюлоза K100M CR (МЕТНОСЕЛ)	10,00 масс.%
Глицерина моностеарат	22,55 масс.%
Лауроил макроглицериды и полиоксилглицериды (GELUCIRE 44/14)	9,75 масс.%
Безводный спирт	2,32 масс.%
ВНТ	0,02 масс.%
Мягкая капсульная оболочка (VEGICAPS)	

Составы, демонстрирующие, по существу, стабильные профили растворения после хранения при 25°C и относительной влажности 60% в течение по меньшей мере 24 месяцев (фиг. 1). Результаты растворения (%LC и %CV) обобщены в таблице ниже

Растворение после хранения при 25°C/относительной влажности 60%								
Время (часы)	T=0 %LC (% CV)	1 месяц %LC (% CV)	3 мес. %LC (% CV)	6 мес. %LC (% CV)	9 мес. %LC (% CV)	12 мес. %LC (% CV)	18 мес. %LC (% CV)	24 мес. %LC (% CV)
30 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава С)								
2	10,1 (16,1)	12,9 (25,2)	14,0 (48,5)	9,6 (38,3)	10,5 (18,2)	13,5 (35,8)	10,6 (26,5)	7,0 (47,8)
4	43,6 (12,7)	48,8 (10,9)	45,9 (29,9)	36,8 (25)	37,2 (11,1)	50,2 (14,8)	39,3 (22,9)	39,6 (32,3)
6	83,1 (5,7)	73,4 (9,2)	72,4 (7,5)	71,4 (6,8)	66,7 (10,6)	70,6 (11,5)	70,1 (7,2)	69,3 (12,6)
8	96,4 (6,5)	89,6 (4,4)	88,4 (4,7)	88,4 (5,7)	85,2 (4,9)	85,4 (9)	84 (5,1)	85,7 (8,2)
12	115,8 (4,5)	104,2 (1,9)	105,6 (1,4)	106,1 (1,6)	101,5 (1,5)	100,8 (3,9)	100,2 (4,5)	103 (2,6)
60 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава D)								
2	17,5 (20)	16,3 (27,4)	16,1 (25,3)	17,7 (34,7)	11,2 (20,2)	14,3 (29,1)	16,1 (25,8)	12,4 (52,3)
4	53,6 (19,6)	55,1 (18,8)	53,8 (12,8)	55,3 (17,9)	43,7 (14)	51 (22,5)	52,9 (16,7)	41 (36,6)
6	83,9 (7,5)	78,7 (8,3)	79,9 (6,6)	78,4 (4,7)	72,2 (7,1)	75 (13)	72 (9,9)	64,7 (29,6)
8	99,2 (3,9)	94,3 (5,2)	97,2 (4,8)	92,5 (3,3)	87 (5,5)	88,9 (6,3)	84,9 (12,3)*	81,3 (21,7)
12	104,8 (3,3)	108,7 (1,8)	111,9 (1,1)	104,5 (0,5)	103,1 (0,8)	104,7 (1,4)	99,8 (4,6)*	101,7 (8)
90 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава E)								
2	14,9 (19,9)	14,9 (8,6)	13,3 (41,2)	13,5 (23,4)	14,3 (30,4)	15 (35,1)	9,5 (37,1)	8,5 (53,2)
4	49,9 (16,4)	46,9 (10,2)	52,4 (18,5)	49,7 (16,4)	45,9 (25,6)	51,8 (14)	36,8 (34,5)	34,4 (24,9)
6	89,4 (7,2)	71,4 (4,1)	81,1 (5,6)	74,2 (11,1)	71,6 (17,6)	77 (4,9)	64,4 (10,3)	64,5 (15,1)
8	101,7 (2,5)	84,9 (2,8)	96,1 (2,3)	90,8 (6,4)	89 (9,4)	91,6 (3,3)	77,4 (15,7)	83,6 (11,2)
12	103 (2,1)	99,3 (2,4)	110 (1,3)	104,4 (1,1)	100,5 (2,4)	104,6 (0,3)	96,8 (5)	102,8 (3,4)

\* - 4 повтора вместо 6.

Процент изменения между количеством 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, высвобождаемым после выдерживания, по сравнению с исходным высвобождаемым количеством суммирован в таблице ниже

Время (h)	1 месяц % изменения	3 мес. % изменения	6 мес. % изменения	9 мес. % изменения	12 мес. % изменения	18 мес. % изменения	24 мес. % изменения
30 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава С)							
2	27,7%	38,6%	5,0%	4,0%	33,7%	5,0%	30,7%
4	11,9%	5,3%	15,6%	14,7%	15,1%	9,9%	9,2%
6	11,7%	12,9%	14,1%	19,7%	15,0%	15,6%	16,6%
8	7,1%	8,3%	8,3%	11,6%	11,4%	12,9%	11,1%
12	10,0%	8,8%	8,4%	12,3%	13,0%	13,5%	11,1%
60 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава D)							
2	6,9%	8,0%	1,1%	36,0%	18,3%	8,0%	29,1%
4	2,8%	0,4%	3,2%	18,5%	4,9%	1,3%	23,5%
6	6,2%	4,8%	6,6%	13,9%	10,6%	14,2%	22,9%
8	4,9%	2,0%	6,8%	12,3%	10,4%	14,4%	18,0%
12	3,7%	6,8%	0,3%	1,6%	0,1%	4,8%	3,0%
90 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава E)							
2	0,0%	10,7%	9,4%	4,0%	0,7%	36,2%	43,0%
4	6,0%	5,0%	0,4%	8,0%	3,8%	26,3%	31,1%
6	20,1%	9,3%	17,0%	19,9%	13,9%	28,0%	27,9%
8	16,5%	5,5%	10,7%	12,5%	9,9%	23,9%	17,8%
12	3,6%	6,8%	1,4%	2,4%	1,6%	6,0%	0,2%

Примеры составов от С до Е также демонстрируют, по существу, стабильные профили растворения после хранения при 40°C и 75% ОВ в течение по меньшей мере 6 месяцев (фиг. 2). Результаты растворения обобщены в таблице ниже.

Растворение после хранения при 40°C/относительной влажности 75%				
Время (часы)	Исходный % LC (%CV)	1 месяц % LC (%CV)	3 месяца % LC (%CV)	6 месяцев % LC (%CV)
30 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава С)				
2	10,1 (16,1)	11,3 (54,3)	13,5 (53,8)	11,1 (14,8)
4	43,6 (12,7)	46 (27,1)	44,4 (23,9)	40,9 (13,9)
6	83,1 (5,7)	72,7 (9,7)	62,8 (20,4)	68,7 (7,3)
8	96,4 (6,5)	88,7 (5)	76,5 (12,5)	82,5 (4,1)
12	115,8 (4,5)	103,1 (0,9)	93,4 (7,6)	96,4 (2,8)
60 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава D)				
2	17,5 (20)	12,9 (40,7)	15,5 (37)	13,9 (40)
4	53,6 (19,6)	50,7 (18,5)	54,4 (12)	49,8 (16,3)
6	83,9 (7,5)	75,8 (9,7)	78,3 (10,6)	74,7 (8,1)
8	99,2 (3,9)	91,2 (7,9)	91,6 (9,1)	88,5 (6,5)
12	104,8 (3,3)	100,7 (5,1)	104,1 (6,5)	101,5 (2,3)
90 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава E)				
2	14,9 (19,9)	18,5 (32,5)	10,2 (44,6)	8,3 (34,7)
4	49,9 (16,4)	50,7 (12,8)	47 (14,6)	44,8 (10,6)
6	89,4 (7,2)	74,7 (8)	72,9 (5,2)	73 (3,4)
8	101,7 (2,5)	90,5 (5)	86,6 (4,8)	87,9 (3)
12	103 (2,1)	100,1 (1,4)	102,5 (1,6)	101,0 (1,9)

Процент изменения между количеством 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, высвобождаемого после выдерживания в условиях хранения, по сравнению с исходным высвобождаемым количеством суммирован в таблице ниже

Время (часы)	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
	% изменения	% изменения	% изменения
30 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава С)			
2	11,9%	33,7%	9,9%
4	5,5%	1,8%	6,2%
6	12,5%	24,4%	17,3%
8	8,0%	20,6%	14,4%
12	11,0%	19,3%	16,8%
60 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава D)			
2	26,3%	11,4%	20,6%
4	5,4%	1,5%	7,1%
6	9,7%	6,7%	11,0%
8	8,1%	7,7%	10,8%
12	3,9%	0,7%	3,1%
90 мкг 25-гидроксивитамина D <sub>3</sub> (Пример Состава E)			
2	24,2%	31,5%	44,3%
4	1,6%	5,8%	10,2%
6	16,4%	18,5%	18,3%
8	11,0%	14,8%	13,6%
12	2,8%	0,5%	1,9%

Стабильность состава сравнения 1, который не содержит соединения целлюлозы, и примера состава E, содержащего гидроксилпропилметилцеллюлозу, повышалась после хранения в течение 12 месяцев при 25°C и относительной влажности 60% (фиг. 3). Результаты растворения обобщены в таблице ниже

Растворение после хранения при 25°C/относительная влажность 60%				
Время растворения (часы)	Состав сравнения 1		Пример Состава E	
	Исходный	12 месяцев	Исходный	12 месяцев
	% LC	% LC	% LC	% LC
2	22,1	13,5	14,9	15,0
4	52,2	24,5	49,9	51,8
6	77,9	30,0	89,4	77,0
8	96,8	35,6	101,7	91,6
12	112,3	44,2	103,0	104,6

Процент изменения между количеством 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, высвобождаемого после выдерживания в условиях хранения, по сравнению с исходным высвобождаемым количеством суммирован в таблице ниже

Время растворения (часы)	Состав сравнения 1	Пример Состава E
	% изменения от исходного	% изменения от исходного
2	38,9%	0,7%
4	53,1%	3,8%
6	61,5%	13,9%
8	63,2%	9,9%
12	60,6%	1,6%

Пример 3. In vivo результаты для нестабилизированного и стабилизированного составов с контролируемым высвобождением.

In vivo исследования проводили в целях увеличения клинической фармакокинетики нестабилизированного и стабилизированного составов с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в организме субъекта-человека. В исследовании А 28 субъектов со стадией 3 или стадией 4 ХБП, вторичным гиперпаратиреозом (стадия 3: 70-1000 пг/мл iPTH; стадия 4: 110 -1000 пг/мл iPTH) и недостатком витамина D (исходный общий 25-гидроксивитамин D в сыворотке от 15 до 29 нг/мл) получали единичную пероральную дозу капсулы с контролируемым высвобождением, содержащей от 450 до 900 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 20,00 мас.% твердого парафина, 37,85 мас.% GMS, 9,75 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,32 мас.% безводного этанола, 30,06 мас.% минерального масла и 0,02 мас.% ВНТ (состав сравнения 3) или единичную дозу внутривенно 448 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в растворе этанола. Ни один из составов не содержал соединения целлюлозы.

Концентрация 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке постепенно возрастала после введения пероральной дозы. Рост 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> происходил пропорционально дозе и достигал примерного среднего максимума, наблюдаемого для концентрации в сыворотке (C<sub>max</sub>) 32 нг/мл после введения капсулы на 900 мкг. Время, в течение которого наблюдалась C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>), примерно составляло 13 ч после приема дозы. С другой стороны, концентрации 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> быстро возрастали после введения в/в дозы. Максимум уровней в сыворотке наблюдался непосредственно после введения в/в дозы (T<sub>max</sub>=0,5 ч) и в среднем достигал значения C<sub>max</sub> примерно 134 нг/мл. Биодоступность пероральных доз

составляла примерно от 6 до 11%. Период полувыведения 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в конечной фазе (t<sub>1/2</sub>) после введения пероральной дозы составлял примерно от 12 до 22 дней. Ни в одной из групп не наблюдали никаких побочных эффектов на кальций или фосфор в сыворотке или кальций в моче.

Среднее значение общего 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке быстро росло после введения в/в инъекции, увеличиваясь от исходной (до лечения) базовой линии на примерно 13 пг/мл за 6 ч после приема дозы. С другой стороны, среднее общее значение 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке увеличивалось пропорционально дозе и постепенно на примерно 7 пг/мл за 48 ч после приема дозы после введения капсулы в 900 мкг.

Уровни iPTH в сыворотке не показали значительного изменения в течение первых 96 ч после того, как ввели в/в дозу препарата. С другой стороны, PTH в сыворотке постепенно уменьшался после приема дозы, достигая максимальной супрессии примерно на 20% от исходной (до лечения) базовой линии для субъектов, получающих капсулу в 900 мкг. Наблюдаемые фармакокинетические параметры для всех терапевтических групп обобщены в таблице ниже.

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Среднее значение (CO) Медиана Диапазон	n	Среднее значение (CO) Медиана Диапазон	n	Среднее значение (CO) Медиана Диапазон
PK/PD распределение Наблюдаемый 25-гидроксивитамин D <sub>3</sub>						
AUC <sub>0-42 дня</sub> (нг*ч/мл)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 328885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78
AUC <sub>0-конец</sub> (нг*ч/мл)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 328885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*ч/мл)	9	81511,71 (103037,08) 54967,57 4927,95, 333366,90	9	122901,73 (114168,13) 79902,04 25729,84, 378935,59	9	137955,58 (66746,71) 123580,87 39282,49, 243322,76
C <sub>max</sub> (нг/мл)	9	25,18 (10,134) 20,52 15,35, 42,24	9	31,54 (15,765) 30,12 12,21, 67,01	9	133,99 (19,311) 133,68 91,71, 160,91
C <sub>кон</sub> (нг/мл)	9	18,11 (7,846) 15,81 10,30, 29,80	9	19,08 (7,611) 21,37 7,30, 27,93	9	35,07 (12,330) 36,91 12,68, 53,39
t <sub>max</sub> (ч)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	9	13,56 (9,989) 10,00 2,00, 30,00	9	0,49 (0,638) 0,25 0,083, 2,00
λ <sub>2</sub> (ч <sup>-1</sup> )	9	0,0015 (0,0028) 0,0003 0,0001, 0,0087	9	0,0003 (0,0002) 0,0004 0,0001, 0,0002	9	0,0005 (0,0002) 0,0004 0,0002, 0,0008
R <sup>2</sup>	9	0,89 (0,130) 0,96 0,662, 1,000	9	0,90 (0,169) 0,99 0,523, 0,998	9	0,91 (0,090) 0,93 0,730, 1,000
t <sub>1/2</sub> (ч)	9	2477,72 (2581,24) 2483,61 79,24, 8615,11	9	3228,63 (2734,74) 1937,32 1300,13, 9646,71	9	1775,86 (779,13) 1694,69 871,46, 3297,78
V <sub>d</sub> (л/нг)	9	49,42 (18,30) 50,93 23,20, 72,76	9	45,06 (19,38) 40,080 20,77, 87,51	9	20,35 (7,42) 19,550 13,04, 32,68
CL (л/нг*ч)	9	0,0499 (0,0155) 0,0182 0,0030, 0,2029	9	0,0155 (0,0119) 0,0125 0,0026, 0,0389	9	0,0095 (0,0065) 0,0081 0,0041, 0,0255
F	Не применимо	0,306 (не применимо) Не применимо Не применимо	Не применимо	0,247 (не применимо) Не применимо Не применимо	Не применимо	1,000 (не применимо) Не применимо Не применимо

Фармакокинетические параметры с поправкой на исходные данные для всех терапевтических групп обобщены в таблице ниже.

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Среднее значение (СО) Медиана Диапазон	n	Среднее значение (СО) Медиана Диапазон	n	Среднее значение (СО) Медиана Диапазон
AUC <sub>0-42</sub> дня (нг*ч/мл)	9	1394,89 (1911,41) 605,42 48,87, 4956,68	8	4525,43 (3123,29) 4801,54 148,07, 8843,74	9	19609,07 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC <sub>0-конецн</sub> (нг*ч/мл)	9	1257,30 (2047,74) 48,87 -325,43, 4956,68	8	4274,27 (3488,40) 4801,54 -877,99, 8843,74	9	19609,07 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*ч/мл)	6	3318,90 (4606,89) 547,25 50,78, 9878,03	8	6791,49 (5224,54) 6872,86 285,04, 14979,17	9	34543,75 (22103,97) 26962,25 16868,97, 89126,53
C <sub>max</sub> (нг/мл)	9	6,90 (4,266) 5,70 2,93, 14,87	8	14,17 (9,884) 12,30 2,55, 35,59	9	110,33 (14,536) 111,08 76,63, 127,40
C <sub>кин</sub> (нг/мл)	9	2,36 (2,257) 2,05 0,16, 5,49	8	2,64 (1,784) 3,01 0,42, 5,40	9	11,40 (5,648) 9,01 5,84, 22,86
t <sub>max</sub> (ч)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	8	15,00 (9,621) 10,00 8,00, 30,00	9	0,49 (0,638) 0,25 0,083, 2,00
λ <sub>2</sub> (ч <sup>-1</sup> )	6	0,018 (0,359) 0,0042 0,0008, 0,0910	7	0,0020 (0,0013) 0,0016 0,0008, 0,0037	9	0,0011 (0,0005) 0,0010 0,0004, 0,0021
R <sup>2</sup>	6	0,92 (0,101) 0,96 0,743, 0,999	6	0,99 (0,020) 0,99 0,948, 1,000	9	0,92 (0,086) 0,95 0,720, 0,999
t <sub>1/2</sub> (ч)	6	307,86 (336,42) 165,72 7,61, 914,23	6	522,96 (320,80) 530,00 189,84, 879,31	9	745,86 (437,65) 663,43 337,37, 1834,71
V <sub>d</sub> (л/кг)	6	340,42 (269,11) 249,77 80,51, 771,79	6	82,92 (29,70) 77,11 39,96, 127,06	9	32,94 (11,00) 29,70 24,28, 58,95
CL (л/кг*ч)	6	4,588 (7,525) 2,119 0,101, 19,692	6	0,141 (0,080) 0,1200 0,0668, 0,2860	9	0,036 (0,014) 0,037 0,011, 0,059
F	Не приме нимо	0,064 (не применимо) Не применимо Не применимо	Не приме нимо	0,109 (не применимо) Не применимо Не применимо	Не приме нимо	1,000 (не применимо) Не применимо Не применимо

В исследовании В 20 здоровых субъектов со средним исходным уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке примерно 24 нг/мл (диапазон от 11 до 45 нг/мл) получали единичную пероральную дозу стабилизированной капсулы с контролируемым высвобождением, содержащей 900 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 20,00 мас.% твердого парафина, 10,00 мас.% НРМС, 22,55 мас.% GMS, 9,75 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,32 мас.% безводного этанола, 35,36 мас.% минерального масла и 0,02 мас.% ВНТ (пример состава F) или единичную внутривенную дозу 448 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в растворе этанола.

Постепенное увеличение уровней 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> показано более долгим T<sub>max</sub> после введения стабилизированного состава для перорального применения по сравнению с внутривенной дозой. Фармакокинетический профиль после введения стабилизированного состава для перорального применения показал постепенное увеличение концентраций 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, со средним значением T<sub>max</sub> 28 ч, при этом не допуская быстрого увеличения уровней в крови у большинства пациентов. Введение в/в дозы приводило к быстрому увеличению концентраций 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> у всех субъектов. Недопущение быстрого увеличения уровней 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> проявилось в значительном различии в наблюдаемых C<sub>max</sub> между терапевтическими группами. Значение C<sub>max</sub> после приема пероральной дозы составляло 58 нг/мл по сравнению со значением C<sub>max</sub> 153 нг/мл после приема в/в дозы.

Воздействие 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> после введения капсулы с контролируемым высвобождением было примерно в два раза ниже, чем после в/в дозы, несмотря на то, что пероральная доза была вдвое выше, приводя к биодоступности на уровне примерно 25%. Оказалось, что t<sub>1/2</sub>, клиренс (CL) и объем распределения (Vd) аналогичны между терапевтическими группами. Значения t<sub>1/2</sub> и CL согласовывались с известным пролонгированным выведением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>. Кроме того, значения Vd предпо-

лагали, что 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> сохранялся в системном кровотоке, возможно, будучи прочно связанным с ДВР. Наблюдаемые фармакокинетические параметры для всех терапевтических групп обобщены в таблице ниже.

Параметр	900 мкг СТАР101 Капсулы (N=10)	448 мкг СТАР101 Инъекции (N=10)
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)		
Среднее значение (СО)	21545,20 (7054,02)	25274,44 (7206,93)
Медиана	19904,00	25810,85
Минимум, Максимум	10176,40, 35885,02	8434,02, 35382,55
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*ч/мл)		
Среднее значение (СО)	77945,13 (55896,15)	55234,52 (27268,64)
Медиана	58974,22	51247,29
Минимум, Максимум	19504,43, 194796,33	22979,18, 119865,38
C <sub>max</sub> (нг/мл)		
Среднее значение (СО)	57,657 (39,3810)	153,029 (20,8620)
Медиана	37,925	152,890
Минимум, Максимум	24,43, 146,86	125,94, 185,33
t <sub>max</sub> (ч)		
Среднее значение (СО)	28,100 (27,4000)	0,272 (0,2910)
Медиана	21,000	0,167
Минимум, Максимум	4,00, 96,00	0,05, 1,00
t <sub>1/2</sub> (ч)		
Среднее значение (СО)	1389,40 (1144,48)	660,23 (415,82)
Медиана	1042,60	607,65
Минимум, Максимум	557,32, 4173,67	238,46, 1733,68
λ <sub>2</sub> (ч <sup>-1</sup> )		
Среднее значение (СО)	0,00072 (0,00036)	0,00136 (0,00071)
Медиана	0,00067	0,00115
Минимум, Максимум	0,00017, 0,00124	0,00040, 0,00291
CL (л/ч)		
Среднее значение (СО)	0,0064 (0,0027)	0,0098 (0,0046)
Медиана	0,0066	0,0087
Минимум, Максимум	0,0018, 0,0098	0,0037, 0,0195
V <sub>d</sub> (л)		
Среднее значение (СО)	9,27 (0,97)	7,50 (1,19)
Медиана	9,39	7,24
Минимум, Максимум	7,93, 10,49	6,02, 9,77
R <sup>2</sup>		
Среднее значение (СО)	0,80 (0,24)	0,92 (0,075)
Медиана	0,88	0,94
Минимум, Максимум	0,25, 0,99	0,74, 1,0
F		
Среднее значение (СО)	0,42 (0,14)	Не применимо
Медиана	0,39	Не применимо
Минимум, Максимум	0,20, 0,71	Не применимо

Фармакокинетические параметры с поправкой на исходные данные для всех терапевтических групп обобщены в таблице ниже.



Параметр	900 мкг СТАР101 Капсулы (N=10)	448 мкг СТАР101 Инъекции (N=10)
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)		
Среднее значение (СО)	6891,81 (6678,97)	13583,95 (3908,42)
Медиана	4360,23	14853,46
Минимум, Максимум	1017,88, 20340,68	5302,50, 17194,59
AUC <sub>0-inf</sub> (нг*ч/мл)		
Среднее значение (СО)	9418,00 (9410,58)	17735,09 (5249,38)
Медиана	5420,04	18229,25
Минимум, Максимум	1179,07, 28031,64	9820,16, 25534,45
C <sub>max</sub> (нг/мл)		
Среднее значение (СО)	35,867 (39,3886)	133,653 (20,7925)
Медиана	14,910	133,785
Минимум, Максимум	6,50, 120,52	103,88, 166,34
t <sub>max</sub> (ч)		
Среднее значение (СО)	28,100 (27,4001)	0,272 (0,2914)
Медиана	21,000	0,167
Минимум, Максимум	4,00, 96,00	0,05, 1,00
t <sub>1/2</sub> (ч)		
Среднее значение (СО)	270,61 (215,00)	264,08 (82,23)
Медиана	194,00	269,57
Минимум, Максимум	107,90, 832,70	132,46, 382,99
λ <sub>2</sub> (ч <sup>-1</sup> )		
Среднее значение (СО)	0,00362 (0,00182)	0,00292 (0,00112)
Медиана	0,00363	0,00257
Минимум, Максимум	0,00083, 0,00624	0,00181, 0,00523
CL (л/ч)		
Среднее значение (СО)	0,027 (0,0063)	0,028 (0,0093)
Медиана	0,028	0,025
Минимум, Максимум	0,012, 0,033	0,018, 0,046
V <sub>d</sub> (л)		
Среднее значение (СО)	8,78 (3,08)	9,74 (2,02)
Медиана	8,08	9,47
Минимум, Максимум	5,06, 14,17	6,54, 13,27
R <sup>2</sup>		
Среднее значение (СО)	0,83 (0,22)	0,92 (0,072)
Медиана	0,88	0,94
Минимум, Максимум	0,25, 1,0	0,74, 1,0
F*		
Среднее значение (СО)	0,25 (0,24)	Не применимо
Медиана	0,16	Не применимо
Минимум, Максимум	0,037, 0,75	Не применимо

\* - средняя биодоступность для отдельных субъектов.

Исследование показало, что стабилизированный состав с контролируемым высвобождением изменял скорость всасывания 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, приводя к более постепенному увеличению уровней 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке, при этом сохраняя характеристики распределения и выведения. Стабилизированный состав демонстрирует улучшенные фармакокинетические характеристики, например увеличенные t<sub>max</sub>, AUC и биодоступность по сравнению с той же дозой нестабилизированного состава в исследовании А.

В исследовании С 78 субъектов со стадией 3 ХБП (eGFR 25-70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), SHPT (>70 пг/мл iPTH в плазме) и недостатком витамина D (общий исходный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке от 10 до 29 нг/мл) ежедневно получали пероральные дозы стабилизированных составов с контролируемым высвобождением, содержащих 30, 60 или 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, 20,00 мас.% твердого парафина, 10,00 мас.% НРМС, 22,55 мас.% GMS, 9,75 мас.% GELUCIRE 44/14, 2,32 мас.% безводного

этанол, 35,36 мас.% минерального масла и 0,02 мас.% ВНТ (пример составов С, D и E из примера 2) или плацебо в течение 6 недель.

Средние исходные концентрации 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке сопоставлялись по терапевтическим группам и находились в диапазоне примерно от 16 до 20 нг/мл. После лечения 25-гидроксивитамином D<sub>3</sub> средние уровни 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке постепенно возрастали зависимо от дозы, после повторного ежедневного введения 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> начинали достигать равновесного состояния через 6 недель (фиг. 4). Средние значения с поправкой на исходные данные C<sub>max</sub> составляли примерно 28, 60 и 86 нг/мл для групп, принимающих 30, 60 и 90 мкг 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> соответственно. Среднее воздействие 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, оцененное в виде AUC<sub>0-6 недель</sub> с поправкой на фон, было пропорционально дозе среди групп, распределенным по дозе препарата. После приема последней дозы средние уровни 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке медленно понижались, но к моменту окончания исследования оставались выше исходного уровня для всех терапевтических групп. Определили, что среднее значение t<sub>1/2</sub> находится примерно между 25 и 50 днями. Фармакокинетические параметры с поправкой на исходные данные для 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> обобщены в таблице ниже

	Плацебо	30 мкг	60 мкг	90 мкг
Исходный уровень (нг/мл)				
Среднее значение (СО)	16,4 (8,2)	16,2 (7,3)	19,8 (8,7)	18,4 (9,8)
Медиана	12,9	17,2	21,2	16,7
Минимум, Максимум	4,4, 30,4	5,0, 25,8	5,8, 32,5	6,7, 38,9
C <sub>max</sub> (нг/мл)				
Среднее значение (СО)	4,1 (3,5)	27,8 (8,2)	60,3 (19,0)	85,7 (26,9)
Медиана	3,1	28,1	60,8	76,0
Минимум, Максимум	0,6, 13,8	10,8, 43,4	30,3, 89,5	55,4, 146,4
AUC <sub>0-6 недель</sub> (нг·дни/мл)				
Среднее значение (СО)	45,9 (60,0)	709,2 (246,3)	1531,4 (374,8)	2134,3 (584,3)
Медиана	32,1	6843,0	1573,0	1963,8
Минимум, Максимум	-60,1, 222,3	307,8, 1249,0	712,7, 2221,8	1377,5, 3207,3
t <sub>max</sub> (дни)				
Среднее значение (СО)	Не применимо	37,8 (10,4)	41,1 (5,2)	42,6 (5,3)
Медиана	Не применимо	42,50	43,0	43,0
Минимум, Максимум	Не применимо	8,0, 44,0	29,0, 45,0	35,0, 57,0
t <sub>1/2</sub> (дни)				
Среднее значение (СО)	Не применимо	25,8 (16,3)	33,1 (9,3)	50,1 (51,0)
Медиана	Не применимо	24,1	31,6	37,7
Минимум, Максимум	Не применимо	5,2, 52,6	17,4, 52,3	23,2, 224,0

Среднее исходное значение концентраций 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке сопоставлялись по терапевтическим группам и постепенно увеличивались аналогично эффекту, наблюдаемому для концентраций 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в сыворотке. Средние значения с поправкой на исходные данные C<sub>max</sub>±СО были выше для групп, принимающих 60 и 90 мкг (18,4±6,24 и 19,9±14,30 нг/мл соответственно) по сравнению с группами, принимающими и 30 мкг (5,7±6,35 и 6,4±7,66 нг/мл соответственно). Среднее воздействие 1,25-дигидроксивитамина D, оцененное в виде AUC<sub>0-6 недель</sub> с поправкой на исходные данные было пропорционально дозе среди групп, распределенным по дозе 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>. Фармакокинетические параметры с поправкой на исходные данные 1,25-дигидроксивитамина D обобщены в таблице ниже

	Плацебо N=23	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
Исходный уровень (нг/мл)				
Среднее значение (СО)	20,8 (10,11)	18,3 (7,53)	20,6 (7,62)	20,6 (7,29)
Медиана	17,0	17,0	18,0	21,0
Минимум, Максимум	7,0, 41,4	5,1, 30,7	8,2, 33,6	9,3, 34,5
C <sub>max</sub> (нг/мл)				
Среднее значение (СО)	7,6 (5,71)	6,4 (7,66)	18,4 (6,24)	19,9 (14,30)
Медиана	4,9	5,0	18,4	18,9
Минимум, Максимум	1,9, 22,6	-6,3, 21,0	7,3, 29,9	-11,6, 48,3
AUC <sub>0-6 недель</sub> (г·дни/мл)				
Среднее значение (СО)	11,5 (112,97)	100,6 (185,38)	249,9 (198,83)	371,1 (290,81)
Медиана	16,2	23,0	298,7	352,2
Минимум, Максимум	-267,1, 219,8	-145,4, 452,3	-191,7, 563,6	-5,8, 1235,8
t <sub>max</sub> (дни)				
Среднее значение (СО)	24,4 (15,55)	16,8 (16,09)	26,4 (11,52)	25,5 (13,88)
Медиана	23,0	12,0	23,0	23,00
Минимум, Максимум	2,0, 45,0	1,0, 44,0	8,0, 44,0	1,0, 44,0

Стабилизированные составы с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> увеличивали общие уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке до  $\geq 30$  нг/мл у значительно большего числа пациентов во всех экспериментальных группах по сравнению с плацебо. Аналогично, стабилизированные составы значительно понижали среднее значение iPTH в плазме по сравнению с исходным уровнем во всех группах с распределением по дозе по сравнению с плацебо.

Ежедневное введение 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в виде стабилизированного состава с контролируемым высвобождением увеличивало среднее значение общего 25-гидроксивитамина в сыворотке D пропорционально вводимой дозе. Наименьшая вводимая доза (30 мкг) увеличивала общий 25-гидроксивитамин D в сыворотке к концу лечения на  $15,6 \pm 1,7$  (SE) нг/мл от исходного (до лечения) уровня ( $21,7 \pm 1,8$  нг/мл), а наибольшая доза (90 мкг) увеличивала общий 25-гидроксивитамин D в сыворотке на  $61,1 \pm 6,1$  нг/мл от исходного  $21,8 \pm 1,2$  нг/мл. С другой стороны, уменьшение к концу лечения на  $1,2 \pm 0,7$  нг/мл наблюдали в объединенных группах, принимающих плацебо. Различия между группами, принимающими лечение и плацебо, была значительной для всех трех исследованных уровней дозы ( $p < 0,0001$ ). Среднее значение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке для группы, принимающей 30 мкг, к концу лечения составляло  $37,3 \pm 1,8$  нг/мл (несколько больше, чем указанный в K/DOQI минимальный адекватный уровень 30 нг/мл), что свидетельствует о том, что 30 мкг является минимальной эффективной дозой.

Процент подвергшихся лечению субъектов, общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке у которых достиг  $\geq 30$  нг/мл к концу лечения, составил 92,3, 100,0 и 100,0% в группах, принимающих дозы 30, 60 и 90 мкг, по сравнению с 0% в группе, принимающей плацебо. Указанные различия в степени ответа между группами активного лечения и принимающими плацебо все являлись значимыми ( $p < 0,001$ ).

Среднее значение iPTH в плазме снижалось к концу лечения пропорционально вводимой дозе 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>. Наименьшая вводимая доза (30 мкг) снижала iPTH на  $20,2 \pm 5,8$  (SE) % от исходного (до лечения) уровня, а наибольшая доза (90 мкг) снижала iPTH на  $35,9 \pm 4,2$ %. Снижение на  $17,2 \pm 7,8$ % наблюдали к концу лечения в объединенных группах, получавших плацебо. Различия между группами, получающими 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> и плацебо, были значимыми для всех трех исследованных групп доз ( $p < 0,005$ ), и они хорошо сопоставимы с различиями, наблюдаемыми в продолженном лечении с плацебо-контролируемыми исследованиями в случае заместительной терапии более сильным и кальцимическим гормоном витамина D для перорального применения (например, доксекальциферолом, парикальцитолом и кальцитриолом).

Процент субъектов, получающих 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, которые достигли подтвержденного снижения (т.е. в двух последовательных измерениях) iPTH по меньшей мере на 20 или 30% от исходного (до лечения) уровня при ЕОТ, увеличивался с приемом дозы порядка 60 мкг. Аналогичную степень ответа наблюдали в терапевтических группах, принимающих 60 и 90 мкг, что свидетельствует о том, что дальнейшего улучшения в снижении iPTH не наблюдалось в исследовании для дозы в 90 мкг. Степень ответа для подтвержденного 20% снижения iPTH составляла 38,5, 70,6 и 76,5% для групп, принимающих дозы 30, 60 и 90 мкг, соответственно по сравнению с 9,7% в объединенной группе, принимающей плацебо. Различия в наблюдаемых степенях ответа для 20% снижения были значимыми только для групп с дозами 60 и 90 мкг ( $p < 0,005$ ), а для 30% снижения были значимыми во всех трех группах ( $p < 0,05$ ). Данные подтверждают вывод о том, что 30 мкг в день 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в стабилизированном составе с контролируемым высвобождением является минимальной эффективной дозой.

Стабилизированные составы 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> не имели клинически значимого эффекта на

откорректированное выведение кальция в сыворотке с поправкой на содержание альбумина, фосфора в сыворотке и кальция в моче. Не зафиксировано побочных эффектов на кальций и фосфор в сыворотке или кальций в моче в процессе 6-недельного периода лечения.

Фармакокинетический анализ выявил, что стабилизированные составы 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> увеличивают воздействие 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> свыше 6 недель (AUC и C<sub>max</sub>) пропорционально дозе среди трех групп, распределенных по дозе, без проявления различия в t<sub>1/2</sub>. После 6 недель введения три терапевтические группы практически не достигли равновесного состояния. Однако моделирование равновесного состояния показало, что равновесное состояние достигалось бы на 7-9 неделе для всех групп по дозам.

Результаты данного исследования ясно показывают, что стабилизированные составы с контролируемым высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> были эффективны для увеличения общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке до минимального приемлемого уровня 30 нг/мл и понижения iPTH в плазме крови. Исследование также показало, что стабилизированные составы 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> не имели значимого влияния на кальций или фосфор в сыворотке при исследуемых дозах.

Пример 4. Фармакокинетические и фармакодинамические профили кальцифедиола с модифицированным высвобождением у субъектов с ХБП с вторичным гиперпаратиреозом и недостатком витамина D.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование повторной дозы, безопасности, эффективности и РК/PD стабилизированных капсул с замедленным высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> (кальцифедиола, 25D<sub>3</sub>) проводили в 2 когортах субъектов. Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 85 лет со стадией 3 ХБП (eGFR 25-70 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), недостатком витамина D (25-гидроксивитамин D в сыворотке ≥10 и ≤29 нг/мл), SHPT (iPTH в плазме >70 пг/мл), не нуждающиеся в регулярном гемодиализе, были отобраны для данного исследования. Подходящие субъекты в первой когорте были случайным образом разделены на 3 терапевтические группы в соотношении 1:1:1, 2 группы получали капсулы с ежедневными пероральными дозами 60 или 90 мкг соответственно, а 1 группа получала соответствующую капсулу плацебо. Субъекты в когорте 2 были случайным образом разделены на 2 терапевтические группы в соотношении 1:1, 1 группа получала капсулы 30 мкг ежедневно, а другая получала плацебо. Субъекты в каждой когорте завершали 6-недельное лечение и вводились в 6-недельный послерегистрационный период, в процессе которого РК и PD собирались еженедельно. Кальций в сыворотке (Ca), фосфор в сыворотке (P), 25D<sub>3</sub>, общий 1,25-дигидроксивитамин D (1,25D) и iPTH в плазме контролировали еженедельно в процессе 6 недель лечения и 6 недель последующего периода. ANCOVA модели изучали взаимосвязь воздействия 25D<sub>3</sub> с изменением от исходных данных для 1,25D и iPTH. Включенные в рассмотрение переменные представляли собой исходный eGFR, массу тела и рост, пол, возраст, расу, диабетический статус и исходную концентрацию 1,25D или iPTH.

На фиг. 4 приведены результирующие средние значения концентраций кальцифедиола с поправкой на исходные данные для терапевтической группы (РК распределение). Средние значения уровней сывороточного кальцифедиола увеличивались постепенно, пропорционально дозе и начинали достигать равновесного состояния на 6 неделе. После 6 недель последующего периода уровни уменьшались, но оставались выше исходного во всех активных терапевтических группах.

На фиг. 5 приведены обобщенные результирующие РК параметров с поправкой на исходные данные для концентраций кальцифедиола в терапевтической группе (РК распределение).

На фиг. 6 приведены результирующие средние значения уровней 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке с поправкой на исходные данные в процессе 6-недельного лечения (РК распределение). Средние значения уровней общего 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке с поправкой на исходные данные увеличивались со временем у субъектов, которым вводили капсулы с активным веществом, по сравнению с теми субъектами, которым вводили плацебо.

На фиг. 7 представлено обобщение результирующих РК параметров для повторной дозы с поправкой на исходные данные для 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке для терапевтической группы (РК распределение).

На фиг. 8 приведены полученные средние проценты исходных уровней iPTH в плазме в процессе 6-недельного лечения (РК распределение). Капсулы с активным веществом значительно снижали средние значения iPTH в плазме от исходных на 21, 33 и 39% во всех группах с распределением по дозам (30, 60 и 90 мкг соответственно) по сравнению с 17%-ным увеличением в объединенной группе получающих плацебо.

На фиг. 9 приведено обобщение полученных РК параметров для повторных доз с поправкой на исходные данные для iPTH в плазме в терапевтической группе (РК распределение).

На фиг. 10 и 11 приведены проценты изменения от исходных данных при ЕОТ для iPTH в плазме, относящиеся к воздействию кальцифедиола и 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходные данные (AUC<sub>0-6 недель</sub>) в РК распределении. Уменьшение процента iPTH в плазме от исходного до ЕОТ увеличивается, поскольку увеличивается воздействие кальцифедиола в сыворотке и общего 1,25-дигидроксивитамина D в процессе лечения (выражено в виде AUC<sub>0-6 недель</sub> с поправкой на исходные данные).

Стабилизированные капсулы с замедленным высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> нормали-

зуют уровни 25D у большинства субъектов и значительно снижают iPTH во всех группах с распределением по дозам (30, 60 и 90 мкг). Стабилизированные капсулы с замедленным высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> постепенно увеличивают уровни 25D<sub>3</sub> в сыворотке и 1,25D в сыворотке в зависимости от повышения дозы в течение времени воздействия. Воздействие 25D<sub>3</sub> и общего 1,25D значительно и обратно пропорционально связано с изменением от исходных данных для iPTH в плазме. Только eGFR являлось значимой переменной в обеих моделях. Полученные результаты показывают, что стабилизированные капсулы с замедленным высвобождением 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> достоверно нормализуют уровни 25D, повышают уровни 1,25D в сыворотке и тормозят повышение iPTH в плазме без клинически значимых воздействий на сывороточные Ca и P при исследуемых дозах.

Вышеприведенное описание дано лишь для облегчения понимания и не должно служить для ограничения объема заявленных притязаний, поскольку модификации настоящего изобретения будут очевидны для среднего специалиста в данной области техники.

По тексту описания и нижеследующей формулы изобретения, если контекст не требует иного, выражение "содержать" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", следует понимать как предполагающие включение указанного целого, или стадии, или группы целых, но не исключение любого другого целого, или стадии, или группы целых или стадий.

По тексту описания, если композиции описаны как включающие компоненты или материалы, подразумевается, что композиции могут, по существу, состоять из или состоять из любой комбинации указанных компонентов или материалов, если не указано иное. Аналогично, если способы описаны как включающие конкретные стадии, предполагается, что способы могут также, по существу, состоять из или состоять из любой комбинации указанных стадий, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно описанное в данном документе, может быть осуществлено подходящим образом в отсутствие любого элемента или стадии, которые не описаны конкретно в данном документе.

Практическую реализацию описанного в данном документе способа и его отдельных стадий можно осуществить вручную и/или с помощью электронного оборудования. Хотя способы описаны со ссылкой на конкретные варианты реализации, для среднего специалиста в данной области техники будет очевидно, что можно использовать другие пути осуществления действий, связанных с указанными способами. Например, порядок различных стадий можно менять без отклонения от объема и сути заявленного способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые отдельные стадии можно комбинировать, пропускать или далее делить на дополнительные стадии.

Все патенты, статьи и документы, перечисленные в данном документе, полностью включены в его объем посредством ссылки. В случае несоответствия между настоящим описанием и включенными патентами, статьями и документами должно преобладать настоящее описание.

Варианты реализации, предполагаемые с точки зрения вышеприведенного описания, включают описанные в следующих пронумерованных абзацах:

1. Состав с контролируемым высвобождением соединения витамина D, включающего один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, причем указанный состав содержит основу, которая связывает с возможностью высвобождения и контролируемо высвобождает соединение витамина D, при этом указанная основа содержит производное целлюлозы.

2. Стабилизированный состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, при этом указанный состав содержит смесь

одного или обоих из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>;

и эффективного количества стабилизирующего агента, который необязательно представляет собой соединение целлюлозы, для поддержания разницы между количеством соединения витамина D, высвобождаемого в любой заданный момент времени после четырех часов в процессе *in vitro* растворения после двух месяцев выдерживания в условиях хранения при 25°C и относительной влажности 60%, и количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на уровне менее 30%.

3. Стабилизированный состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D, при этом указанный состав содержит смесь

одного или обоих из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>;

восковой основы и

стабилизирующего агента, который необязательно представляет собой соединение целлюлозы.

4. Стабилизированный состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, при этом указанный состав содержит смесь

одного или обоих из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>;

восковой основы и

стабилизирующего агента, который необязательно представляет собой целлюлозный стабилизирующий агент.

5. Стабилизированный состав для контролируемого высвобождения витамина D, при этом указан-

ный состав содержит смесь

одного или обоих из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>;  
восковой основы и

эффективного количества стабилизирующего агента, необязательно соединения целлюлозы, для поддержания разницы между количеством соединения витамина D, высвобождаемого в любой заданный момент времени после четырех часов в процессе теста *in vitro* растворения после выдерживания в течение двух месяцев в условиях хранения при 25°C и относительной влажности 60%, и количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на уровне менее 30%.

6. Стабилизированный состав для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, при этом указанный состав содержит смесь

несущей активный агент восковой основы, содержащей один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>; и

целлюлозного стабилизирующего агента;

причем указанный состав обеспечивает высвобождение количества 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> в процессе *in vitro* растворения после двух месяцев выдерживания в условиях хранения при 25°C и относительной влажности 60%, которое в любой заданный момент времени растворения отличается от количества, высвобождаемого в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на 30% или менее в отсутствие целлюлозного стабилизирующего агента.

7. В составе для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, улучшение состоит в добавлении целлюлозного стабилизирующего агента в указанный состав.

8. В составе для контролируемого высвобождения соединения витамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта, который принимает указанный состав внутрь, улучшение состоит в эффективном количестве соединения целлюлозы, добавляемого в состав для поддержания изменения между количеством 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, высвобождаемого в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение по меньшей мере одного месяца при 25°C и относительной влажности 60% в любой заданный момент времени растворения после четырех часов, и количеством, высвобождаемым в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на уровне менее 30%.

9. Состав согласно любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соединение целлюлозы или целлюлозный стабилизирующий агент содержит эфир целлюлозы.

10. Состав по п.9, отличающийся тем, что эфир целлюлозы выбран из группы, состоящей из метилцеллюлозы, гидроксилпропилметилцеллюлозы, гидроксилэтилметилцеллюлозы, гидроксилэтилцеллюлозы и гидроксилпропилцеллюлозы.

11. Состав по п.9, отличающийся тем, что соединение целлюлозы или целлюлозный стабилизирующий агент представляет собой гидроксилпропилметилцеллюлозу.

12. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав обеспечивает высвобождение количество 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение 2 месяцев при 25°C и относительной влажности 60%, которое в любой заданный момент времени растворения после четырех часов отличается от количества, высвобождаемого в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на 30% или менее.

13. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав обеспечивает высвобождение количества 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в условиях хранения в течение одного месяца при 40°C и относительной влажности 75%, которое в любой заданный момент времени растворения после четырех часов отличается от количества, высвобождаемого в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на 30% или менее.

14. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что основа содержит восковую основу, содержащую агент контролируемого высвобождения, эмульгатор и способствующее всасыванию вещество.

15. Состав по п.14, отличающийся тем, что агент контролируемого высвобождения содержит парафин.

16. Состав по п.14 или 15, отличающийся тем, что эмульгатор имеет величину ГЛБ менее 7.

17. Состав по п.16, отличающийся тем, что эмульгатор содержит глицерина моностеарат.

18. Состав по любому из пп.14-17, отличающийся тем, что способствующее всасыванию вещество имеет величину ГЛБ в диапазоне от примерно 13 до примерно 18.

19. Состав по п.18, отличающийся тем, что способствующее всасыванию вещество представляет собой смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов.

20. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соединение витамина D включает 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>.

21. Состав по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий масляный носитель.

22. Состав по п.21, отличающийся тем, что масляный носитель содержит минеральное масло.

23. Состав по п.22, отличающийся тем, что состав содержит примерно 20 мас.% парафина, от примерно 20 до примерно 25 мас.% глицерина моностеарата, примерно 10 мас.% смеси лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксиглицеридов, от примерно 30 до примерно 35 мас.% минерального масла и от примерно 10 до примерно 15 мас.% гидроксилпропилметилцеллюлозы.

24. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав содержит глицерина моностеарат.

25. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав содержит один или более полиглицеридов.

26. Лекарственная форма с замедленным высвобождением в форме капсулы, таблетки, саше, драже или суппозитория, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов.

27. Лекарственная форма по п.26, содержащая капсулу или таблетку.

28. Лекарственная форма по п.27, содержащая капсулу.

29. Лекарственная форма по п.26, содержащая капсулу, таблетку, саше, драже для перорального применения.

30. Стабилизированная лекарственная форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся профилем растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D

менее 30% через 2 ч;

более 45% через 6 ч и

более 80% через 12 ч.

31. Стабилизированная лекарственная форма по п.26, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D через 6 ч составляет менее 60%.

32. Стабилизированная лекарственная форма с замедленным высвобождением для перорального применения, содержащая соединение витамина D, характеризующаяся *in vitro* профилем растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D

менее 30% через 100-140 мин;

более 45% через 5-7 ч и

более 80% через 11-13 ч.

33. Лекарственная форма по п.32, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет

менее 30% через 2 ч;

более 45% через 6 ч и

более 80% через 12 ч.

34. Лекарственная форма по п.32 или 33, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D через 5-7 ч составляет менее 60%.

35. Лекарственная форма по п.34, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D через 6 ч составляет менее 60%.

36. Стабилизированная лекарственная форма с замедленным высвобождением для перорального применения, содержащая соединение витамина D, характеризующаяся *in vitro* профилем растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D

от примерно 20 до примерно 40% через 2 ч;

по меньшей мере 35% через 6 ч и

по меньшей мере 70% через 12 ч.

37. Лекарственная форма по п.36, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет

от примерно 25 до примерно 35% через 2 ч;

по меньшей мере 40% через 6 ч и

по меньшей мере 75% через 12 ч.

38. Лекарственная форма по п.36 или 37, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет 75% или менее через 6 ч.

39. Лекарственная форма по п.38, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет 65% или менее через 6 ч.

40. Лекарственная форма по п.39, отличающаяся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет 60% или менее через 6 ч.

41. Стабилизированная лекарственная форма с замедленным высвобождением, содержащая соединение витамина D, характеризующаяся величиной  $t_{max}$  после введения лекарственной формы пациенту-человеку по меньшей мере 4 ч.

42. Лекарственная форма по п.41, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 8 ч.

43. Лекарственная форма по п.42, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 12 ч.
44. Лекарственная форма по п.43, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 18 ч.
45. Лекарственная форма по п.44, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 20 ч.
46. Лекарственная форма по п.45, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 24 ч.
47. Лекарственная форма по п.46, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет по меньшей мере 28 ч.
48. Лекарственная форма по п.41, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  находится в диапазоне от 4 до 96 ч.
49. Лекарственная форма по п.48, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  находится в диапазоне от 18 до 30 ч.
50. Лекарственная форма по п.49, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  находится в диапазоне от 13 до 28 ч.
51. Лекарственная форма по п.50, отличающаяся тем, что  $t_{max}$  составляет примерно 28 ч.
52. Стабилизированная лекарственная форма с замедленным высвобождением, содержащая соединение 25-гидроксивитамин D, при этом лекарственная форма характеризуется обеспечением  $C_{max}$  на микрограмм 25-гидроксивитамина D с поправкой на исходные данные в диапазоне от примерно 0,0133 до примерно 0,04 нг/мл при введении взрослому человеку.
53. Способ введения стабилизированной лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей соединение 25-гидроксивитамина D, пациенту-человеку, включающий введение эффективного количества лекарственной формы пациенту для обеспечения  $C_{max}$  с поправкой на исходные данные по меньшей мере примерно 0,2 нг/мл и менее 110 нг/мл.
54. Способ по п.53, включающий введение эффективного количества лекарственной формы для обеспечения  $C_{max}$  с поправкой на исходные данные в диапазоне от примерно 0,2 до примерно 24 нг/мл.
55. Способ введения стабилизированной лекарственной формы с замедленным высвобождением, содержащей соединение 25-гидроксивитамина D, пациенту-человеку, включающий введение эффективного количества лекарственной формы пациенту для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  с поправкой на исходные данные по меньшей мере 52 нг\*ч/мл и менее 34500 нг\*ч/мл.
56. Способ по п.55, включающий введение эффективного количества лекарственной формы пациенту для обеспечения  $AUC_{0-inf}$  с поправкой на исходные данные в диапазоне от примерно 52 до примерно 12000 нг\*ч/мл.
57. Способ восполняющего введения витамина D, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту состава или лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов.
58. Способ лечения или профилактики у субъекта чувствительного к витамину D заболевания, включающий введение субъекту состава или лекарственной формы по любому из предшествующих пунктов.
59. Способ по п.58, отличающийся тем, что заболевание выбрано из рака (например, рака груди, легких, кожи, меланомы, рака толстой кишки, колоректального, ректального рака, рака простаты и костной ткани), аутоиммунных заболеваний, например диабета I типа, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, полимиозита, дерматомиозита, склеродермии, фиброза, болезни Грейвса, болезни Хашимото, острого или хронического отторжения трансплантата, острой или хронической болезни "трансплантат против хозяина", воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, экземы и псориаза, дерматита, включая атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический дерматит и/или хронический дерматит, воспалительных заболеваний, например астмы, хронической обструктивной болезни легких, поликистозной болезни почек, синдрома поликистоза яичников, панкреатита, нефрита, гепатита и/или инфекционных заболеваний, гипертензии, заболеваний сердечно-сосудистой системы, например, у субъектов с атеросклерозом, артериосклерозом, болезнью коронарной артерии, цереброваскулярным заболеванием, заболеванием периферических кровеносных сосудов, инфарктом миокарда, ишемией миокарда, ишемией головного мозга, инсультом, сердечной недостаточностью с застойными явлениями, кардиомиопатией, ожирением или другими нарушениями веса, расстройствами липидного обмена (например, гиперлипидемией, дислипидемией, включая сопутствующую диабетическую дислипидемию и смешанную дислипидемию гипоальфалиппротеинемией, гипертриглицеридемией, гипохолестеринемией и низкий уровень HDL (липопротеин высокой плотности)), нарушениями метаболизма (например, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, сахарный диабет I типа, гиперинсулинемия, нарушение переносимости глюкозы, резистентность к инсулину, осложнения диабета, включая нейропатию, нефропатию, остеопороз, ретинопатию, язвы диабетической стопы и катаракту) и/или тромбозом.
60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что заболевание выбрано из (i) в паращитовидной железе гипопаратиреоза, псевдогипопаратиреоза, вторичного гиперпаратиреоза; (ii) в поджелудочной железе - диабета; (iii) в щитовидной железе - медуллярного рака; (iv) на коже - псориаза; заживления ран; (v) в легких - саркоидоза и туберкулеза; (vi) в почках - хронической болезни почек, гипофосфатемического VDRR, витамин D-зависимого рахита; (vii) в костной ткани противосудорожного лечения, несовершенного костного фиброгенеза, генерализованной фиброзной остеодистрофии, размягчения костей, остеопороза, остеопении, склероза костной ткани, нефрогенной остеодистрофии, рахита; (viii) в кишечнике - глюкокортикоидного антагонизма, идиопатической гиперкальциемии, синдрома мальабсорбции, стеатореи, тропических афт; и (ix) аутоиммунных расстройств.
61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что заболевание выбрано из рака, дерматологических рас-



стройств (например, псориаза), заболеваний паразитовидной железы (например, гиперпаратиреоза и вторичного гиперпаратиреоза), заболеваний костной ткани (например, остеопороза) и аутоиммунных расстройств.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что заболевание представляет собой вторичный гиперпаратиреоз.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что субъект имеет хроническую болезнь почек (ХБП).

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что ХБП представляет собой стадию 3 или 4.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что пациент имеет дефицит витамина D.

66. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент является человеком.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что человек является взрослым человеком.

68. Композиция, по существу, описанная в данном документе.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав со стабильным профилем высвобождения для контролируемого высвобождения соединения витамина D для перорального применения, содержащий один или оба из 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>, причем указанный состав содержит восковую основу, которая связывает с возможностью высвобождения и контролируемо высвобождает соединение витамина D, при этом основа содержит эфир целлюлозы в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 5 мас.% состава в пересчете на общую массу состава, за исключением любых дополнительных покрытий или оболочек.

2. Состав со стабильным профилем высвобождения для контролируемого высвобождения соединения витамина D для перорального применения, причем указанный состав содержит смесь:

25-гидроксивитамина D<sub>2</sub> и 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>;

восковой основы и

стабилизирующего агента, который представляет собой эфир целлюлозы в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 5% состава в пересчете на общую массу состава, за исключением любых дополнительных покрытий или оболочек (мас.%).

3. Состав по п.2, причем указанный состав обеспечивает высвобождение количества 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после двух месяцев выдерживания при хранении при 25°C и относительной влажности 60%, которое в любой заданный момент времени растворения отличается от количества, высвобождаемого в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого до выдерживания состава при указанных условиях хранения, на 30% или менее в отсутствие эфира целлюлозы.

4. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что эфир целлюлозы выбран из группы, состоящей из метилцеллюлозы, гидроксилпропилметилцеллюлозы, гидроксилэтилметилцеллюлозы, гидроксилэтилцеллюлозы и гидроксилпропилцеллюлозы.

5. Состав по п.1, отличающийся тем, что эфир целлюлозы содержит гидроксилпропилметилцеллюлозу.

6. Состав по любому из предыдущих пунктов, где эфир целлюлозы присутствует в композиции в количестве от примерно 5 до 30 мас.%.

7. Состав по п.6, где эфир целлюлозы присутствует в композиции в количестве от примерно 10 до примерно 20 мас.%.

8. Состав по п.6 или 7, где эфир целлюлозы присутствует в композиции в количестве от примерно 10 до примерно 15 мас.%.

9. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав обеспечивает высвобождение количества 25-гидроксивитамина D в процессе *in vitro* растворения после выдерживания в течение одного месяца в условиях хранения при 40°C и относительной влажности 75%, которое в любой заданный момент времени растворения после четырех часов отличается от количества, высвобождаемого в тот же момент времени растворения в процессе *in vitro* растворения, проводимого перед выдерживанием состава в указанных условиях хранения, на 30% или менее.

10. Состав по любому из пп.2-9, отличающийся тем, что восковая основа дополнительно содержит агент контролируемого высвобождения, эмульгатор и способствующее всасыванию вещество.

11. Состав по п.10, отличающийся тем, что агент контролируемого высвобождения содержит неплавящиеся восковые вещества, предпочтительно парафин.

12. Состав по п.10 или 11, где агент контролируемого высвобождения присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 5 мас.% от состава.

13. Состав по п.12, где агент контролируемого высвобождения присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 10 мас.% от состава.

14. Состав по п.10 или 11, где агент контролируемого высвобождения присутствует в составе в количестве по меньшей мере 15 мас.% от состава.

15. Состав по п.10 или 11, где агент контролируемого высвобождения присутствует в составе в количестве примерно 20 мас.% от состава.

16. Состав по п.10 или 11, отличающийся тем, что эмульгатор имеет величину ГЛБ ниже 7.
17. Состав по п.12, отличающийся тем, что эмульгатор содержит глицерина моностеарат.
18. Состав по п.17, где эмульгатор присутствует в композиции в количестве от примерно 10 до примерно 40 мас. %.
19. Состав по п.18, где эмульгатор присутствует в композиции в количестве от примерно 20 до примерно 25 мас. %.
20. Состав по любому из пп.10-19, отличающийся тем, что способствующее всасыванию вещество имеет величину ГЛБ в диапазоне от примерно 13 до примерно 18.
21. Состав по п.20, отличающийся тем, что способствующее всасыванию вещество представляет собой смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов.
22. Состав по п.21, где смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов присутствует в препарате в количестве от примерно 5 до примерно 20 мас. %.
23. Состав по п.21, где смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов присутствует в препарате в количестве от примерно 8 до примерно 15 мас. %.
24. Состав по п.21, где смесь лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов присутствует в препарате в количестве примерно 10 мас. %.
25. Состав по любому из пп.10-24, дополнительно содержащий масляный носитель.
26. Состав по п.25, отличающийся тем, что масляный носитель содержит минеральное масло.
27. Состав по п.25 или 26, где масляный носитель присутствует в композиции в количестве от примерно 10 до примерно 50 мас. %.
28. Состав по п.27, где масляный носитель присутствует в композиции в количестве от примерно 15 до примерно 45 мас. %.
29. Состав по п.28, где масляный носитель присутствует в препарате в количестве от примерно 20 до примерно 40 мас. %.
30. Состав по п.29, где масляный носитель присутствует в композиции в количестве от примерно 30 до примерно 35 мас. %.
31. Состав по любому из пп.25-30, содержащий примерно 20 мас. % парафина, от примерно 20 до примерно 25 мас. % глицерина моностеарата, примерно 10 мас. % смеси лауроил макроглицеридов и лауроил полиоксилглицеридов, от примерно 30 до примерно 35 мас. % минерального масла и от примерно 10 до примерно 15 мас. % гидроксилпропилметилцеллюлозы.
32. Состав по любому из пп.10-31, отличающийся тем, что указанный состав содержит глицерина моностеарат.
33. Состав по любому из пп.10-32, отличающийся тем, что указанный состав содержит один или более полиглицеридов.
34. Лекарственная форма замедленного высвобождения в виде капсулы, таблетки, саше, драже или суппозитория, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов.
35. Лекарственная форма по п.34, содержащая капсулу или таблетку.
36. Лекарственная форма по п.35, содержащая капсулу.
37. Лекарственная форма по п.34, содержащая капсулу, таблетку, саше или драже для перорального применения.
38. Состав по любому из пп.1-33, характеризующийся профилем растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D
  - менее 30% через 2 ч;
  - более 45% через 6 ч
  - и более 80% через 12 ч.
39. Состав по п.38, отличающийся тем, что высвобождение соединения витамина D через 6 ч составляет менее 60%.
40. Состав по любому из пп.1-33, характеризующийся профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D
  - менее 30% через 100-140 мин;
  - более 45% через 5-7 ч и
  - более 80% через 11-13 ч.
41. Состав по п.40, отличающийся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет
  - менее 30% через 2 ч;
  - более 45% через 6 ч и
  - более 80% через 12 ч.
42. Состав по п.40 или 41, отличающийся тем, что высвобождение соединения витамина D через 5-7 ч составляет менее 60%.
43. Состав по п.42, отличающийся тем, что высвобождение соединения витамина D через 6 ч составляет менее 60%.
44. Состав по любому из пп.1-33, характеризующийся профилем *in vitro* растворения, обеспечивающим высвобождение соединения витамина D

от примерно 20 до примерно 40% через 2 ч;  
по меньшей мере 35% через 6 ч и  
по меньшей мере 70% через 12 ч.

45. Состав по п.44, отличающийся тем, что высвобождение соединения витамина D составляет 60% или менее через 6 ч.

46. Состав по любому из пп.1-33 и 38-45, характеризующийся тем, что  $t_{\max}$  после введения лекарственной формы пациенту, представляющему собой человека, составляет по меньшей мере 4 ч.

47. Состав по п.46, отличающийся тем, что  $t_{\max}$  составляет по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 18 ч, по меньшей мере 20 ч, по меньшей мере 24 ч или по меньшей мере 28 ч.

48. Состав по п.46, отличающийся тем, что  $t_{\max}$  находится в диапазоне от 4 до 96 ч, от 18 до 30 ч или от 13 до 28 ч.

49. Состав по любому из пп.1-33 и 38-48, содержащий соединение 25-гидроксивитамина D, причем указанный состав характеризуется обеспечением  $C_{\max}$  на микрограмм 25-гидроксивитамина D с поправкой на исходные данные в диапазоне от примерно 0,0133 до примерно 0,04 нг/мл при введении взрослому человеку.

50. Способ лечения или профилактики вторичного гиперпаратиреоза или хронической болезни почек (ХБП) у субъекта, имеющего дефицит витамина D, включающий введение субъекту состава по любому из пп.1-33 и 38-49.

51. Способ по п.50, где состав представляет собой лекарственную форму с замедленным высвобождением в форме капсулы, таблетки, саше, драже или суппозитория.

52. Способ по п.50 или 51, отличающийся тем, что ХБП представляет собой стадию 3 или 4.

53. Способ по любому из пп.50-52, отличающийся тем, что пациент является человеком.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что человек является взрослым человеком.

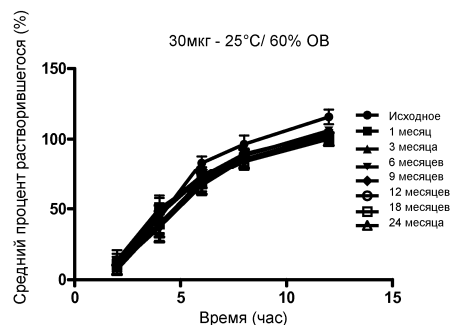
55. Применение состава по любому из пп.1-33 и 38-49 для лечения или профилактики вторичного гиперпаратиреоза или хронической болезни почек (ХБП) у субъекта, имеющего дефицит витамина D.

56. Применение лекарственной формы по любому из пп.34-37 для лечения или профилактики вторичного гиперпаратиреоза или хронической болезни почек (ХБП) у субъекта, имеющего дефицит витамина D.

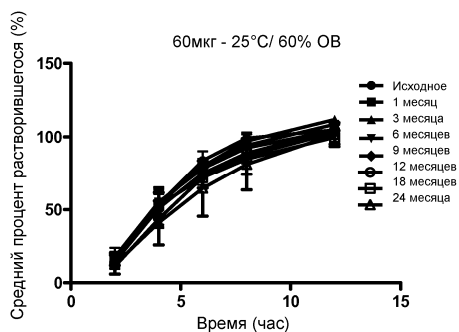
57. Применение по п.55 или 56, отличающееся тем, что ХБП представляет собой стадию 3 или 4.

58. Применение по любому из пп.55-57, отличающееся тем, что пациент является человеком.

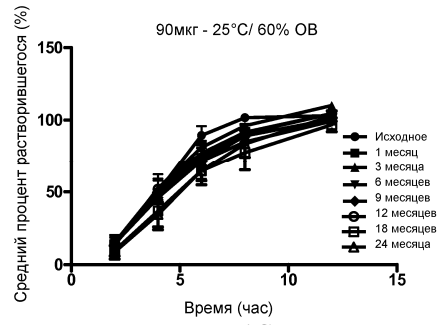
59. Применение по п.58, отличающееся тем, что человек является взрослым человеком.



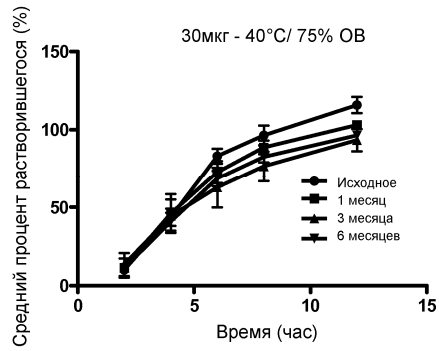
Фиг. 1А



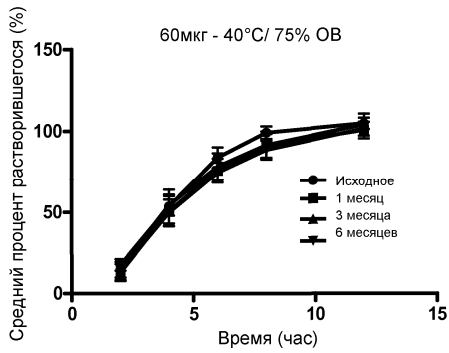
Фиг. 1В



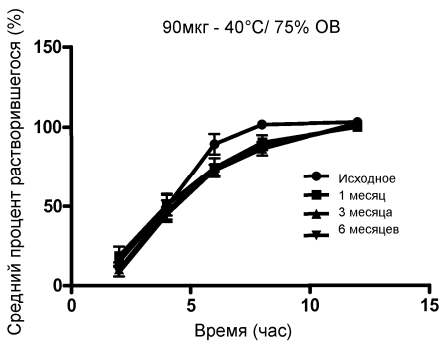
Фиг. 1С



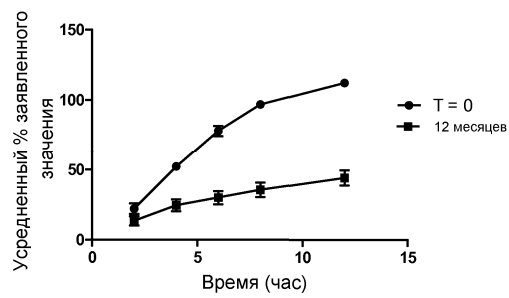
Фиг. 2А



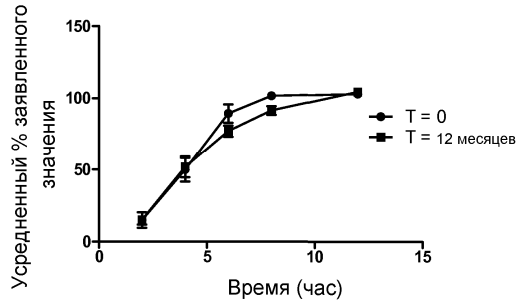
Фиг. 2В



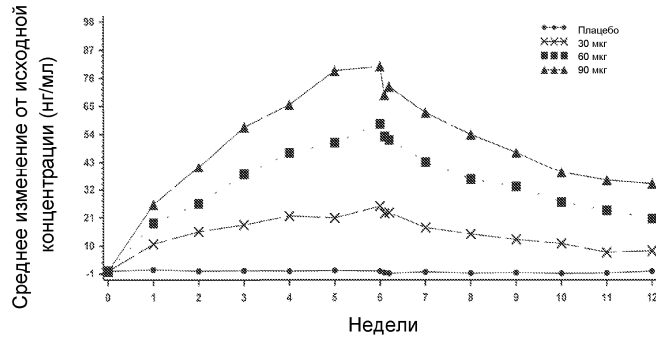
Фиг. 2С



Фиг. 3А



Фиг. 3В

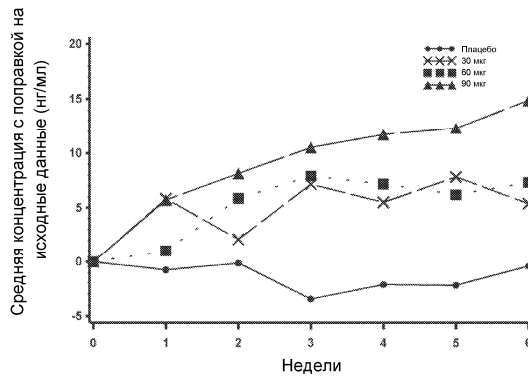


Фиг. 4

Характеристики	Плацебо N=29	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
<b>Исходный уровень (нг/мл)</b>				
Среднее значение (CO)	16,23 (8,29)	16,21 (7,34)	19,79 (8,69)	18,37 (9,77)
Медиана	12,87	17,24	21,21	16,65
Минимум, Максимум	4,35, 30,43	5,02, 25,83	5,83, 32,45	6,67, 38,86
<b>C<sub>max</sub> (нг/мл)<sup>1</sup></b>				
Среднее значение (CO)	3,58 (3,61)	27,75 (8,21)	60,33 (18,97)	85,69 (26,90)
Медиана	2,97	28,13	60,77	76,04
Минимум, Максимум	-0,58, 13,83	10,75, 43,39	30,31, 89,54	55,44, 146,35
<b>AUC<sub>0-6 недель</sub> (нг·дни/мл)</b>				
Среднее значение (CO)	9,19 (85,66)	689,15 (238,14)	1477,80 (360,22)	2060,95 (586,86)
Медиана	22,62	657,19	1472,18	1896,27
Минимум, Максимум	-171,75, 214,62	303,97, 1208,29	685,75, 2141,08	1316,39, 3206,31
<b>t<sub>max</sub> (дни)<sup>1</sup></b>				
Среднее значение (CO)	34,97 (30,79)	37,75 (10,41)	41,13 (5,24)	42,50 (5,06)
Медиана	23,00	42,50	43,00	43,00
Минимум, Максимум	1,00, 87,00	8,00, 44,00	29,00, 45,00	35,00, 56,00
<b>t<sub>1/2</sub> (дни)<sup>1</sup></b>				
Среднее значение (CO)	-(-)	25,32 (13,98)	32,67 (8,59)	49,62 (51,09)
Медиана	-	24,06	30,85	36,32
Минимум, Максимум	-,-	5,16, 49,35	19,44, 48,11	23,15, 224,03

<sup>1</sup> Данные вплоть до EOS

Фиг. 5

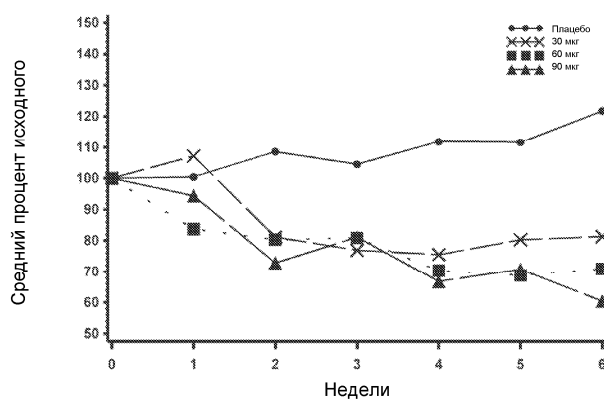


Фиг. 6

Характеристики	Плацебо N=29	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
<b>Исходный уровень (пг/мл)</b>				
Среднее значение (СО)	23,14 (12,51)	18,47 (7,97)	20,96 (6,56)	21,38 (7,70)
Медиана	18,57	15,52	18,73	21,02
Минимум, Максимум	7,00, 52,07	5,07, 30,67	12,77, 33,63	10,70, 36,63
<b>C<sub>max</sub> (пг/мл)<sup>1</sup></b>				
Среднее значение (СО)	9,07 (7,99)	18,05 (20,24)	16,58 (9,30)	23,71 (13,63)
Медиана	7,30	9,95	17,35	20,92
Минимум, Максимум	-1,57, 34,13	3,53, 78,37	-10,33, 29,90	5,50, 48,30
<b>AUC<sub>0-6 недель</sub> (пг·дни/мл)</b>				
Среднее значение (СО)	-44,08(262,50)	252,70 (390,07)	198,86 (295,73)	396,03 (291,81)
Медиана	-12,17	165,83	290,33	393,36
Минимум, Максимум	-726,25, 509,95	-112,18, 1295,40	-593,93, 553,00	72,05, 1188,60
<b>t<sub>max</sub> (дни)<sup>1</sup></b>				
Среднее значение (СО)	21,55(16,86)	30,67 (8,12)	25,19 (10,81)	26,64 (13,30)
Медиана	23,00	30,00	22,50	23,00
Минимум, Максимум	1,00, 44,00	16,00, 42,00	8,00, 43,00	7,00, 44,00

<sup>1</sup> Данные вплоть до EOS

Фиг. 7



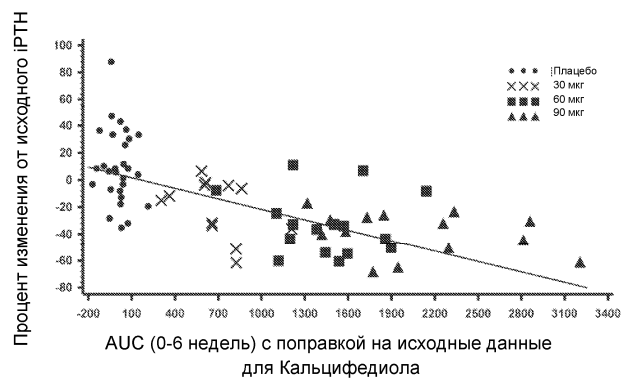
Фиг. 8

Характеристики	Плацебо N=29	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
<b>Исходный уровень<sup>1</sup> (пг/мл)</b>				
Среднее значение (СО)	144,62 (67,47)	156,28 (57,92)	118,46 (25,89)	155,88 (58,51)
Медиана	130,63	161,22	113,78	135,08
Минимум, Максимум	64,10, 323,27	81,03, 253,97	82,23, 167,85	96,33, 291,25
<b>C<sub>min</sub> (пг/мл)</b>				
Среднее значение (СО)	-38,80 (33,35)	-67,84 (36,71)	-63,09 (21,57)	-86,04 (37,39)
Медиана	-32,63	-62,48	-63,33	-80,51
Минимум, Максимум	-133,03, -3,90	-140,27, -29,83	-104,77, -24,83	-184,10, -41,27
<b>AUC<sub>0-6 недель</sub> (пг·дни/мл)</b>				
Среднее значение (СО)	176,02 (1575,81)	-896,76 (1215,80)	-1322,53 (723,32)	-1560,91 (820,99)
Медиана	180,95	-1029,50	-1325,92	-1303,40
Минимум, Максимум	-3059,00, 4463,65	-2812,60, 1457,05	-2228,40, -177,45	-3743,70, -575,75
<b>t<sub>min</sub> (дни)</b>				
Среднее значение (СО)	21,14 (14,21)	32,08 (8,53)	29,38 (10,39)	32,29 (12,61)
Медиана	21,00	32,50	32,00	37,00
Минимум, Максимум	1,00, 44,00	15,00, 42,00	8,00, 43,00	8,00, 44,00

<sup>1</sup> Исходные данные представляют среднее по числу визитов: 1 (или 2, если в период отмывки), 3 или 4

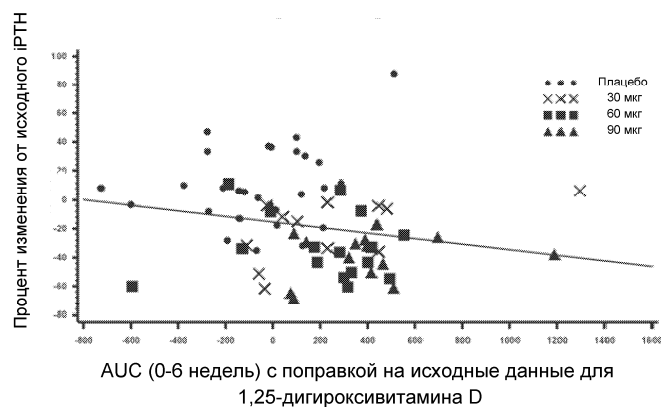
Фиг. 9

## Кальцифедиол



Фиг. 10

## 1,25-дигидроксивитамин D



Фиг. 11

